(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 805 835**

(51) Int. CI.:

C07D 495/16 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2016 PCT/US2016/065954**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017 WO17100662**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2016 E 16820106 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3386991**

(54) Título: **Compuestos policíclicos como inhibidores de quinasa de tirosina de Bruton**

(30) Prioridad:

10.12.2015 US 201562265836 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2021

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse , BE

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos policíclicos como inhibidores de quinasa de tirosina de Bruton

CAMPO TÉCNICO

La presente descripción está dirigida a inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña.

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide ("AR") es un trastorno inflamatorio crónico, autoinmune, que afecta el revestimiento de las articulaciones, causando hinchazón dolorosa que puede provocar erosión ósea y deformación articular. La AR presenta un impacto social significativo: tiene una prevalencia relativamente alta (aproximadamente el 1% de la población de los Estados Unidos sufre de AR), produce un daño articular irreversible y tiene una gran incidencia de comorbilidades. Si bien muchos pacientes se benefician de los medicamentos biológicos y de molécula pequeña que se comercializan actualmente, la mayoría de los pacientes todavía sufrían de dolor crónico e inflamación de la enfermedad.

El cáncer, en particular el linfoma de células del manto, la leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia y el mieloma múltiple, siguen afectando a los pacientes. Todavía se necesitan tratamientos alternativos y efectivos para el cáncer.

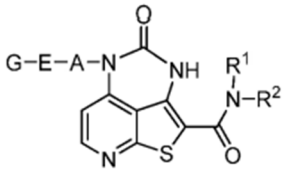
La tirosina quinasa de Bruton humana ("Btk") es una proteína de ~76 kDa que pertenece a la familia Tec de quinasas de tirosina no receptoras. Las quinasas Tec forman la segunda familia más grande de quinasas de tirosina citoplasmáticas en células de mamíferos, que consta de otros cuatro miembros además de BTK: la quinasa epónima TEC, ITK, TXK/RLK y BMX. Las quinasas Tec se conservan evolutivamente en todos los vertebrados. Están relacionados, pero son estructuralmente distintos de las familias de quinasa Src y Syk más grandes. Las proteínas de la familia Tec se expresan abundantemente en los tejidos hematopoyéticos y juegan un papel importante en el crecimiento y la diferenciación de la sangre y las células endoteliales en los mamíferos.

Basado en la expresión de Btk de los estudios de IHC descritos en la técnica, la inhibición de Btk tiene el potencial de modular la biología asociada con células B, macrófagos, mastocitos, osteoclastos y micropartículas de plaquetas. Cometh, O.B. y col. Curr. Top. Microbiol. Immunol. *BTK Signaling in B Cell Differentiation and Autoimmunity*. 2015, 5 de septiembre. El papel de las células B en la AR está respaldado por el beneficio terapéutico exhibido en la clínica tras el agotamiento de las células B con Rituximab™. Dado que los anticuerpos autorreactivos juegan un papel tan crítico en la inflamación sinovial, la modulación terapéutica del compartimento de las células B es un mecanismo atractivo para tratar la AR temprana y potencialmente modular la enfermedad en las primeras etapas. El agotamiento de las células B en modelos murinos como la artritis inducida por colágeno (AIC) previene el desarrollo de la artritis. Svensson y col. (1998) Los ratones deficientes en células B no desarrollan artritis inducida por colágeno tipo II (AIC). *Clin Exp Immunol* **111**, 521-526.

El documento WO2010 / 056875 describe piridazinonas como inhibidores de BTK.

RESUMEN

La presente divulgación está dirigida a compuestos de Fórmula (I):



(I)

en donde

R^1 es H o C_{1-6} alquilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: C_{0-6} alq-cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5); NR^6R^7; OH; CN; oxo; O-C_{1-6} alquilo; halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; C_{1-6} alq-OH; C_{3-6} cicloalquilo; C_{1-6}alcarilo; SO_2C_{1-6}alquilo; SO_2C_{2-6} alquenilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo; NR^8C(O)H; NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} haloalquilo; NR^8-C(O)-alquinilo; NR^8-C(O)-C_{6-10} arilo; NR^8-C(O)-heteroarilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-CN;

NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-SO_2-C_{1-6}alquilo;
NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo en donde el C_{1-6} alq está opcionalmente sustituido con OH, OC_{1-6}alquilo o NR^6R^7; y
NR^8-C(O)-C_{0-6} alquilo-heterocicloalquilo en donde el C_{0-6} alquilo está opcionalmente sustituido con oxo y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo;
en donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:

H; C_{1-6} alquilo; C_{3-6} cicloalquilo; C(O)H y CN;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, CN, halógeno, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} alquilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; C_{0-6} alq-NR^6R^7; C_{1-6} alq-OH; C_{0-6} alquilo-C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo; halógeno; C_{1-6} alquilo; OC_{1-6}alquilo; C_{1-6} alquilo-O-C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_{1-6}alquilo; C_{0-6} alq-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con C(O)C_{1-6}alquilo o C_{1-6}alquilo; C_{1-6} alq-$NHSO_2$-C_{1-6}alquilo; C_{1-6} alq-SO_2-C_{1-6} alquilo; -NHC(O)-C_{1-6} alquilo; y -enlazador-PEG-biotina;

R^8 es H o C_{1-6} alquilo;

o R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo opcionalmente sustituido con NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo; y NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5), en donde R^8 es H; R^3 es H o CN; R^4 es H; y R^5 es H o el ciclopropilo.

A se selecciona del grupo que consiste en: un enlazador; piridilo; fenilo; naftalenilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo; benzo[d][1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido con halógeno; benzotiofenilo; y pirazolilo; en donde el A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo; halógeno; SF_5; OC_{1-6}alquilo; C(O)-C_{1-6} alquilo; y C_{1-6} haloalquilo;

E se selecciona del grupo que consiste en: O, un enlazador, C(O)-NH, CH_2 y CH_2-O;

G se selecciona del grupo que consiste en: H; C_{3-6} cicloalquilo; fenilo; tiofenilo; C_{1-6} alquilo; pirimidinilo; piridilo; piridazinilo; benzofuranilo; C_{1-6} haloalquilo; heterocicloalquilo que contiene un heteroátomo de oxígeno; fenilo-CH_2-O-fenilo; C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo; NR^6R^7; SO_2C_{1-6} alquilo; y OH; en donde el fenilo; piridilo; piridazinilo; benzofuranilo; o tiofenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; OC_{1-6} haloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo; OC_{1-6}alquilo; CN; OH; C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo; C(O)-NR^6R^7; y C(O)-C_{1-6}alquilo, y

estereoisómeros y variantes isotópicas de los mismos; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

También se describen composiciones que comprenden compuestos de Fórmula (I). Los métodos de uso de compuestos de Fórmula (I) también están dentro del alcance de la divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

La divulgación puede apreciarse más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales. Debe apreciarse que ciertas características de las composiciones y métodos descritos que, por claridad, se describen en el presente documento en el contexto de aspectos separados, también pueden proporcionarse en combinación en un solo aspecto. Por el contrario, varias características de las composiciones y métodos descritos que, por brevedad, se describen en el contexto de un solo aspecto, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación.

El término "alquilo", cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("C_{1-12}"), preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono ("C_{1-6}"), en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, C_1alquilo) etilo (Et, C_2alquilo), n-propilo (C_3alquilo), isopropilo (C_3alquilo), butilo (C_4alquilo), isobutilo (C_4alquilo), sec-butilo (C_4alquilo), terc-butilo (C_4alquilo), pentilo (C_5alquilo), isopentilo (C_5alquilo), terc-pentilo (C_5alquilo), hexilo (C_6alquilo), isohexilo (C_6alquilo), y grupos que a la luz de la habilidad ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento serían considerados equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

Cuando se usa un intervalo de átomos de carbono en el presente documento, por ejemplo, C_{1-6}, se abarcan todos los intervalos, así como los números individuales de átomos de carbono. Por ejemplo, "C_{1-3}" incluye C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-3}, C_1, C_2 y C_3.

El término "C_{1-6}alq" se refiere a un conector alifático que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, CH_2, $CH(CH_3)$, $CH(CH_3)$-CH_2, y $C(CH_3)_2$-. El término "-C_0 alq-" se refiere a un enlazador. En algunos

aspectos, el C_{1-6} alq puede ser sustituido con un grupo oxo o un grupo OH.

El término "alquenilo", cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 2 a 12 átomos de carbono ("C_{2-12}"), preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono ("C_{2-6}"), en donde la cadena de carbono contiene al menos uno, preferiblemente uno a dos, más preferiblemente un doble enlace. Por ejemplo, los restos alquenilo incluyen, pero no se limitan a alilo, 1-propen-3-ilo, 1-buten-4-ilo, propa-1,2-dien-3-ilo y similares.

El término "alquinilo", cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 2 a 12 átomos de carbono ("C_{2-12}"), preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono ("C_{2-6}"), en donde la cadena de carbono contiene al menos uno, preferiblemente uno a dos, más preferiblemente un triple enlace. Por ejemplo, los restos alquinilo incluyen, pero sin limitación, vinilo, 1-propin-3-ilo, 2-butin-4-ilo y similares.

El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono ("C_{6-10}") tales como fenilo, naftilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono ("C_{3-10}"), preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono ("C_{3-6}"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclopropilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclohexilo (C_6), 1-metilciclopropilo (C_4), 2-metilciclopentilo (C_4), adamantanilo (C_{10}) y similares.

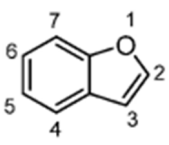
El término "heterocicloalquilo" se refiere a cualquier estructura de anillo saturada monocíclica o bicíclica de cinco a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, azepanilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, oxazepanilo, oxiranilo, oxetanilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, hexahidro-5H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático mono o bicíclico que incluye átomos de carbono, así como hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos de heteroarilo pueden incluir un total de 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo ("C_{5-10}"). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizinilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinolinol, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y similares. El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un resto alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por uno o más átomos de halógeno. Un sustituto ejemplar es el flúor. Los grupos haloalquilo preferidos de la descripción incluyen grupos alquilo trihalogenados tales como grupos trifluorometilo.

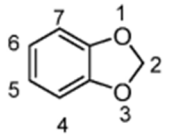
El término "oxo" se refiere a un resto =O, en donde dos hidrógenos del mismo átomo de carbono han sido reemplazados por un carbonilo. Por ejemplo, un resto pirrolidinilo oxo-sustituido podría ser un resto pirrolidina-2-ona o un resto pirrolidina-3-ona.

El término "benzofuranilo" representa el siguiente resto:



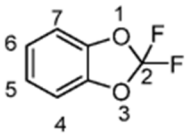
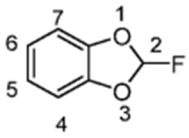
El resto benzofuranilo se puede unir a través de cualquiera de los 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono.

El término "benzo[d][1,3]dioxolilo" representa el siguiente resto:

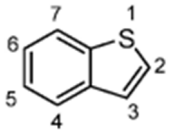


El resto benzo[d][1,3]dioxolilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono 2, 4, 5, 6 o 7.

En aquellos aspectos en los que el "resto benzo[d][1,3]dioxolilo está sustituido con halógeno", se prefieren los siguientes restos:

El término "benzotiofenilo" representa el siguiente resto:



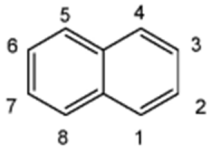
El resto benzotiofenilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

El término "fenilo" representa el siguiente resto:



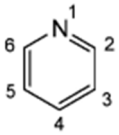
El resto fenilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono.

El término "naftalenilo" (es decir, naftilo) representa el siguiente resto:



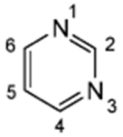
El resto naftalenilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 posiciones.

El término "piridilo" representa el siguiente resto:



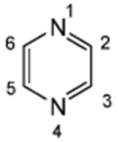
El resto piridilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones.

El término "pirimidinilo" representa el siguiente resto:



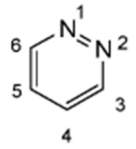
El resto pirimidinilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de 2, 4, 5 o 6 posiciones.

El término "pirazinilo" representa el siguiente resto:



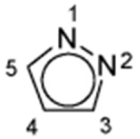
El resto pirazinilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de 2, 3, 5 o 6 posiciones.

El término "piridazinilo" representa el siguiente resto:



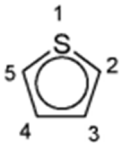
El resto piridazinilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de 3, 4, 5 o 6 posiciones.

El término "pirazolilo" representa el siguiente resto:



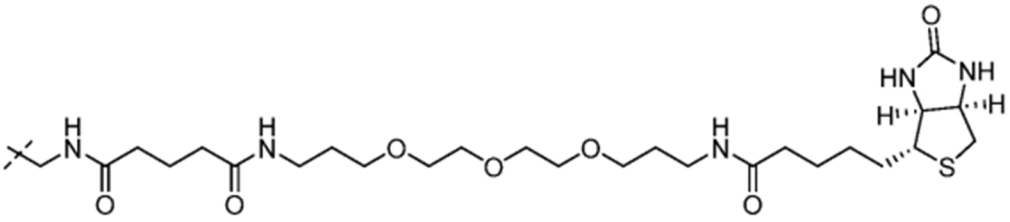
El resto pirazolilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones.

El término "tiofenilo" representa el siguiente resto:

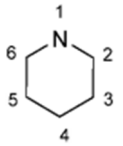


El resto tiofenilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de 2, 3, 4 o 5 posiciones.

El término "enlazador-PEG-biotina" se refiere a un resto que comprende - enlazador-PEG-CH_2-NH-biotinilo. Los compuestos de la divulgación que incluyen un resto enlazador-PEG-biotina pueden usarse de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en este documento. Alternativamente, los compuestos de la divulgación que incluyen un resto enlazador-PEG-biotina pueden usarse como sondas de diagnóstico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Los enlazadores preferidos son conocidos en la técnica, siendo particularmente preferido el enlazador CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_3$-C(O)-NH-CH_2-. Los restos de PEG preferidos incluyen al menos dos o tres restos de repetición -CH_2-CH_2-O-. Un resto enlazador-PEG-biotina preferido es

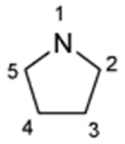


El término "piperidinilo" representa el siguiente resto:



Cuando el resto piperidinilo es un sustituyente, se puede unir a través de cualquiera de los átomos de posiciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, según lo permitido.

El término "pirrolidinilo" representa el siguiente resto:

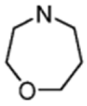


Cuando el resto piperidinilo es un sustituyente, se puede unir a través de cualquiera de los átomos de posición 1, 2, 3, 4 o 5, según lo permitido.

El término "oxazepanilo" se refiere a un resto heterocicloalquilo de 7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y un átomo de oxígeno en el anillo. Los ejemplos incluyen restos 1,3-oxazepanilo y 1,4-oxazepanilo



1,3-oxazepanilo



1,4-oxazepanilo

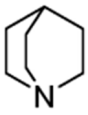
Cuando el resto oxazepanilo es un sustituyente, puede unirse a través de cualquier átomo de carbono del anillo o a través del átomo de nitrógeno, según lo permitido

El término "aziridinilo" representa un resto heterocicloalquilo de 3 miembros que tiene un anillo de nitrógeno. Cuando el resto aziridinilo es un sustituyente, puede unirse a través de cualquier átomo de carbono del anillo o a través del átomo de nitrógeno, según lo permitido.

El término "azetidinilo" representa un resto heterocicloalquilo de 4 miembros que tiene un anillo de nitrógeno. Cuando el resto azetidinilo es un sustituyente, puede unirse a través de cualquier átomo de carbono o a través del átomo de nitrógeno, según lo permitido.

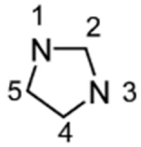
El término "azepanilo" representa un resto heterocicloalquilo de 7 miembros que tiene un anillo de nitrógeno. Cuando el resto azepanol es un sustituto, puede unirse a través de cualquier átomo de carbono o a través del átomo de nitrógeno, según lo permitido.

El término "quinuclidinilo" representa el siguiente resto:



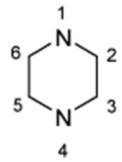
Dentro de la descripción, cuando el resto quinuclidinilo es un sustituyente, puede unirse al compuesto de Fórmula (I) a través de cualquiera de los átomos de carbono del anillo.

El término "imidazolidinilo" representa el siguiente resto:



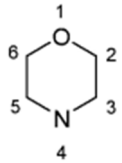
Cuando el resto imidazolidinilo es un sustituyente, se puede unir a través de cualquiera de los átomos de 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones, según lo permitido

El término "piperazinilo" representa el siguiente resto:



Cuando el resto piperazinilo es un sustituyente, se puede unir a través de cualquiera de los átomos de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones, según lo permitido

El término "morfolinilo" representa el siguiente resto:



Cuando el resto morfolinilo es un sustituyente, puede unirse a través de cualquiera de los átomos de 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones, según lo permitido.

El término "tetrahidropiranilo" representa un resto heterocicloalquilo de 6 miembros que tiene un anillo de oxígeno. El resto tetrahidropiranilo se puede unir a través de cualquier átomo de carbono en el anillo.

El término "tetrahidrofuranilo" representa un resto heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene un anillo de oxígeno. El resto tetrahidrofuranilo se puede unir a través de cualquier átomo de carbono en el anillo.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto(s) de Fórmula (I)" incluye aquellos compuestos de "Fórmula (I)", así como los compuestos de cualquiera de los subgéneros de Fórmula (I).

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que está listado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la descripción que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoílo)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la divulgación. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, es biológicamente tolerable y de otro modo es biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, como una sustancia inerte, agregada a una composición farmacológica o utilizada como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

"Sujeto" incluye a los humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

Los "compuestos de la presente divulgación", y expresiones equivalentes, pretenden abarcar compuestos de la Fórmula (I) como se describe aquí, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el contexto lo permite. Del mismo modo, la referencia a los intermedios, ya sea que se reivindiquen o no, está destinada a abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

Como se usa en el presente documento, el término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una variante isotópica" de un compuesto se puede radiomarcar, es decir, contener uno o más isótopos no radiactivos, como por ejemplo, deuterio (^{2}H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-15 (^{15}N) o similares. Se entenderá que, en un compuesto donde se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, donde estén presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ^{2}H/D, cualquier carbono puede ser ^{13}C o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N, y que la presencia y colocación de tales átomos pueden determinarse dentro de la habilidad de la técnica. Asimismo, la divulgación puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, donde los compuestos resultantes pueden usarse para estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato.

Los compuestos radiomarcados de la descripción pueden usarse en métodos de diagnóstico tales como tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT). Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles por su facilidad de incorporación y preparar medios de detección. Además, se pueden preparar compuestos que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, y serían útiles en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

Se pretende que todas las variantes isotópicas de los compuestos de la divulgación, radioactivas o no, estén incluidas dentro del alcance de la divulgación.

También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros", por ejemplo, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como (+) o (-)-isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los "atropisómeros" se refieren a los estereoisómeros que surgen debido a la rotación obstaculizada alrededor de un enlace sencillo.

Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de 7 electrones y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro de fenilo nitrometano, que también se forman por tratamiento con ácido o base.

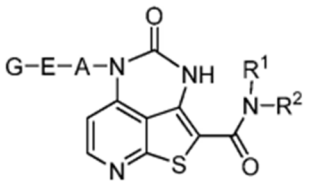
Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

Los compuestos de esta descripción pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden, por lo tanto, producirse como estereoisómeros individuales (*R*) o(s) o como mezclas de los mismos

A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la

especificación y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, dentro de la presente descripción, cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en cualquier estructura descrita en este documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando existe un centro quiral en una estructura, pero no se muestra una estereoquímica específica para ese centro, ambos enantiómeros, por separado o como una mezcla, están abarcados por esa estructura. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

La presente divulgación está dirigida a compuestos de Fórmula (I):



(I)

en donde

R^1 es H o C_{1-6} alquilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: C_{0-6} alq-cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: NR^8-C(O)-$C(R^3)$=$CR^4(R^5)$; NR^6R^7; OH; CN; oxo; O-C_{1-6}alquilo; halógeno C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; C_{1-6} alq-OH; C_{3-6} cicloalquilo; C_{1-6}alcarilo; SO_2C_{1-6} alquilo; SO_2C_2-6 alquenilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo; NR^8C(O)H; NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} haloalquilo; NR^8-C(O)-alquinilo; NR^8-C(O)-C_{6-10} arilo; NR^8-C(O)-heteroarilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo-CN; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq OH; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-SO_2-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, en donde el C_{1-6} alq- está opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OC_{1-6}alquilo, y NR^6R^7; y NR^8-C(O)-C_{0-6} alquilo-heterocicloalquilo en donde el C_{0-6} alquilo está opcionalmente sustituido con oxo y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo;

en donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:

H; C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C(O)H, y CN;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, CN, halógeno, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} alquilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; C_{0-6} alq-NR^6R^7; C_{1-6} alq-OH; C_{0-6} alquilo-C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo; halógeno; C_{1-6} alquilo; OC_{1-6}alquilo; NR^6R^7; C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo; C_{1-6} alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C_{0-6}-alquilo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con C(O)C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alq-$NHSO_2$-C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alq-SO_2-C_{1-6} alquilo; NHC(O)-C_{1-6} alquilo; y enlazador-PEG-biotina;

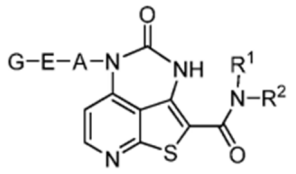
R^8 es H o C_{1-6} alquilo;

A se selecciona del grupo que consiste en: un enlace; piridilo; fenilo; naftalenilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo; benzo[d][1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido con halógeno; benzotiofenilo; y pirazolilo; opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo; halógeno; SF_5; OC_{1-6} alquilo; C(O)-C_{1-6} alquilo; y C_{1-6} haloalquilo;

E se selecciona del grupo que consiste en: O, un enlace, C(O)-NH, CH_2 y CH_2-O;

G se selecciona del grupo que consiste en: H; C_{3-6} cicloalquilo; fenilo; tiofenilo; C_{1-6} alquilo; pirimidinilo; piridilo; piridazinilo; benzofuranilo; C_{1-6} haloalquilo; heterocicloalquilo que contiene un heteroátomo de oxígeno; fenilo-CH_2-O-fenilo; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; NR^6R^7; SO_2C_{1-6} alquilo; y OH; en donde el fenilo, piridilo, piridazinilo, benzofuranilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halógeno; C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, OC_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo, OC_{1-6}alquilo, CN, OH, C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo, C(O)-NR^6R^7 y C(O)-C_{1-6} alquilo; y
estereoisómeros y variantes isotópicas de los mismos; y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente descripción también está dirigida a compuestos de Fórmula (I):



(I)

en donde

R^1 es H o C_{1-6} alquilo;

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo opcionalmente sustituido que es un anillo de pirrolidinilo o un anillo de piperidinilo;

en donde el anillo de pirrolidinilo o el anillo de piperidinilo formado a partir de la unión de R^1 y R^2 están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: NR^8-C(O)-$C(R^3)$=$CR^4(R^5)$; NR^6R^7; OH; CN; oxo; O-C_{1-6} alquilo; halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; C_{1-6} alq-OH; C_{3-6} cicloalquilo; C_{1-6}alcarilo; SO_2C_{1-6} alquilo; SO_2C_{2-6} alquenilo; -NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R; NR-C(O)-C_{1-6} alquilo; NR-C(O)-O-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo; NR^8-C(O)H; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} haloalquilo; NR^8-C(O)-alquinilo; NR^8-C(O)-C_{6-10} arilo; NR^8-C(O)heteroarilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-CN; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-SO_2-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo en donde el C_{1-6} alq- está opcionalmente sustituido con OH, OC_{1-6} alquilo o NR^6R^7; y NR^8-C(O)-C_{0-6} alq-heterocicloalquilo en donde el C_{0-6} alq está opcionalmente sustituido con oxo y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo;

en donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:

H, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C(O)H y -CN;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, CN, halógeno, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} alquilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; C_{0-6} alq-NR^6R^7; C_{1-6} alq-OH; C_{0-6} alquilo-C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo; halógeno; C_{1-6} alquilo; -OC_{1-6} alquilo; NR^6R^7; C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo; C_{1-6} alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_{1-6}alquilo; C_{0-6}-alquilo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con C(O)C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alq-$NHSO_2$-C_{1-6}alquilo; C_{1-6} alquilo-SO_2-C_{1-6} alquilo; NHC(O)-C_{1-6} alquilo; o enlazador-PEG-biotina;

R^8 es H o C_{1-6} alquilo;

A se selecciona del grupo que consiste en: un enlace; piridilo; fenilo; naftalenilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo; benzo[d][1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido con halógeno; benzotiofenilo; o pirazolilo; opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, halógeno, SF_5, OC_{1-6} alquilo, alquilo C(O)-C_{1-6} y C_{1-6} haloalquilo;

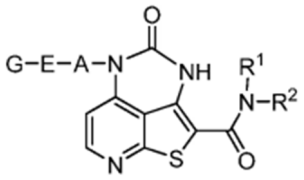
E se selecciona a partir del grupo que consiste de: O, un enlace, C(O)-NH, CH_2, y CH_2-O;

G se selecciona del grupo que consiste en: H; C_{3-6} cicloalquilo; fenilo; tiofenilo; C_{1-6} alquilo; pirimidinilo; piridilo; piridazinilo; benzofuranilo; -C_{1-6} haloalquilo; heterocicloalquilo que contiene un heteroátomo de oxígeno; fenilo-CH_2-O-fenilo; C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo; NR^6R^7; SO_2C_{1-6} alquilo; o OH; en donde el fenilo, piridilo, piridazinilo, benzofuranilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo, OC_{1-6}alquilo, CN, OH, C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo, C(O)-NR^6R^7, y C(O)-C_{1-6} alquilo; y

estereoisómeros y variantes isotópicas de los mismos; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

La presente descripción también está dirigida a compuestos de Fórmula (I):



(I)

en donde

R^1 es H;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: CH_2-ciclohexilo, en donde el ciclohexilo está opcionalmente sustituido con OH; 3-hidroxiadamantan-1-ilo; y C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: OH, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6} alquilo, CN, NR^6R^7, NR^8-C(O)H, NR^8-C(O)-C_{1-6}alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-6}haloalquilo, NR^8-C(O)-O-C_{1-6}alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH, NR^8 C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7 y NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5); en donde

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, CN, halógeno, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} alquilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; C_{0-6} alq-NR^6R^7; C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo; C_{3-6} cicloalquilo; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo; y -enlace-PEG-biotina;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, C_{1-6}alquilo, C(O)H y CN; y

R^8 es H;

o R^1 y R^2, juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo opcionalmente sustituido con NR^6R^7, donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo; y NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5), en donde R^3 es H o CN, R^4 es H y R^5 es H o ciclopropilo;

A se selecciona del grupo que consiste en piridilo; fenilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridina-2(1H)-ona; y piridazinilo; en donde el A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo y OC_{1-6} alquilo;

E se selecciona del grupo que consiste en: O, un enlace y CH_2;

G se selecciona del grupo que consiste en: H; halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; NH(C_{1-6} alquilo); C_{3-6} cicloalquilo; fenilo; pirimidinilo; piridilo; piridazinilo; piridina-2(1H)-ona; heterocicloalquilo que contiene un heteroátomo de oxígeno; y fenilo-CH_2-O-fenilo, en donde el -O-fenilo está sustituido con CN; en donde el fenilo, piridilo, piridazinilo y piridina-2(1H)-ona está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6} haloalquilo y OC_{1-6}alquilo; y estereoisómeros o variantes isotópicas de los mismos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según la descripción, R^1 es H o C_{1-6} alquilo. En algunos aspectos, R^1 es C_{1-6} alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo. En aspectos preferidos, R^1 es H.

De acuerdo con la descripción, R^2 es un resto C_{0-6} alq-cicloalquilo que puede estar sin sustituir. En otros aspectos de la divulgación, R^2 es un resto de C_{0-6} alq-cicloalquilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente. En aquellas realizaciones en las que R^2 es C_0 alq-cicloalquilo, el cicloalquilo está directamente unido al compuesto de Fórmula (I) a través de un enlace. En aquellos aspectos en los que R^2 es un resto C_{1-6} cicloalquilo, el resto cicloalquilo está unido al compuesto de Fórmula (I) a través de un conector alifático que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en donde el C_{1-6} alq incluye, por ejemplo, -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, $CH(CH_3)$-CH_2- y -$C(CH_3)_2$-. En aspectos preferidos, R^2 es C_{0-1} alq-cicloalquilo, por ejemplo, cicloalquilo alquílico (es decir, cicloalquilo) o C_1 alq-cicloalquilo (es decir, CH_2-cicloalquilo).

En aspectos preferidos, el resto cicloalquilo R^2 es un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 10 miembros, preferiblemente un cicloalquilo de 5 o 6 miembros, siendo un cicloalquilo de 5 miembros el más preferido.

En algunos aspectos de la divulgación, R^2 es C_{0-6} alq-ciclopropilo, preferiblemente C_0 alq-ciclopropilo o C_1-alq-ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes como se menciona aquí. En aspectos más preferidos, R^2 es C_{0-6} alq-ciclopropilo, preferiblemente C_0 alq-ciclopropilo o C_1-alquilo-ciclopropilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes como se menciona aquí. Los sustituyentes se pueden unir a través de cualquier posición en el anillo de

ciclopropilo.

En algunos aspectos de la divulgación, R^2 es C_{0-6} alq-ciclobutilo, preferiblemente C_0 alq-ciclobutilo o C_1- alq-ciclobutilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes como se menciona aquí. En aspectos más preferidos, R^2 es C_{0-6} alq-ciclobutilo, preferiblemente C_0 alq-ciclobutilo o C_1- alq-ciclobutilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes como se menciona aquí. Los sustituyentes pueden unirse a través de cualquier posición en el anillo de ciclobutilo.

En aspectos preferidos de la divulgación, R^2 es C_{0-6} alq-ciclopentilo, preferiblemente C_0 alq-ciclopentilo o C_1-alq-ciclopentilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes como se menciona aquí. En aspectos más preferidos, R^2 es C_{0-6} alq-ciclopentilo, preferiblemente C_0 alq-ciclopentilo o C_1- alq-ciclopentilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes como se menciona aquí. Los sustituyentes se pueden unir a través de cualquier posición en el anillo de ciclopentilo.

En algunos aspectos de la divulgación, R^2 es C_{0-6} alq-ciclohexilo, preferiblemente C_0 alq-ciclohexilo o C_1-alq-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes como se menciona aquí. En aspectos más preferidos, R^2 es C_{0-6} alq-ciclohexilo, preferiblemente C_0 alq-ciclohexilo o C_1- alq-ciclohexilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes como se menciona aquí. Los sustituyentes se pueden unir a través de cualquier posición en el anillo de ciclohexilo.

En algunos aspectos de la divulgación, R^2 es C_{0-6} alq-adamantanilo, preferiblemente C_0 alq-adamantanilo o C_1 alq-adamantanilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes como se menciona aquí. En aspectos más preferidos, R^2 es C_{0-6} alq-adamantanilo, preferiblemente C_0 alq-adamantanilo o C_1 alq-adamantanilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes como se menciona aquí. Los sustituyentes se pueden unir a través de cualquier posición en el anillo de adamantanilo.

De acuerdo con la descripción, el cicloalquilo R^2 puede estar sin sustituir. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. En aspectos preferidos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido, los sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en NR^8-C(O)-C(R)=$CR^4(R^5)$; NR^6R^7; OH; CN; oxo; O-C_{1-6} alquilo; halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; C_{1-6} alq-OH; C_{3-6} cicloalquilo; C_{1-6}alcarilo; SO_2C_{1-6} alquilo; SO_2C_{2-6} alquenilo; NR-C(O)-C_{1-6} alquilo-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo; NR^8-C(O)H; NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} haloalquilo; NR^8-C(O)-alquinilo; NR^8-C(O)-C_{6-10} arilo; NR^8-C(O)-heteroarilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-CN; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-SO_2-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo en donde el C_{1-6} alq- está opcionalmente sustituido con OH, OC_{1-6}alquilo, o NR^6R; NR^8-C(O)-C_{0-6} alq-heterocicloalquilo en donde el - alq- está opcionalmente sustituido con oxo y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo en donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son como se definen aquí.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con un resto oxo, por ejemplo un resto oxo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con un resto oxo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con un halógeno, por ejemplo, flúor o cloro o bromo. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos halógenos, preferiblemente un halógeno. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con un halógeno, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con CN. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos CN, preferiblemente un CN. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con CN, el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define aquí para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con OH. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos OH, preferiblemente un OH. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con OH, el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^6R^7 en donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo; C(O)H; o CN. En aspectos preferidos, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^6R^7, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo,

C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos C_{1-6} alquilo, preferiblemente un C_{1-6} alquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con C_{1-6} alquilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con C_{1-6} alq-OH, por ejemplo, C_{1-5} alq-OH, C_{1-4} alq-OH, C_{1-3} alq-OH, C_{1-2} alq-OH o C_1 alq-OH, en donde el resto -OH se puede unir a cualquier carbono del grupo C_{1-6} alquilo, preferiblemente el carbono ω. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos C_{1-6} alquilo, preferiblemente un C_{1-6} alq-OH. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con C_{1-6} alq-OH, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define aquí para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos OC_{1-6} alquilo, preferiblemente un OC_{1-6} alquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con el OC_{1-6} alquilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con un resto C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos C_{3-6} cicloalquilos, preferiblemente un C_{3-6} cicloalquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con C_{3-6} cicloalquilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con C_{1-6} alcarilo, por ejemplo, bencilo (es decir, CH_2-fenilo). En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos C_{1-6} alcarilo, preferiblemente un C_{1-6} alcarilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con C_{1-6} alcarilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con SO_2C_{1-6} alquilo, por ejemplo, SO_2C_{1-5} alquilo, SO_2C_{1-4} alquilo, SO_2C_{1-3} alquilo, SO_2C_{1-2} alquilo o SO_2C_1 alquilo. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos SO_2C_{1-6} alquilo, preferiblemente un SO_2C_{1-6} alquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con SO_2C_{1-6} alquilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con SO_2C_{2-6} alquenilo, por ejemplo, -SO_2C_{2-5} alquenilo, SO_2C_{2-4}alquenilo, SO_2C_{2-3} alquenilo o SO_2C_2alquenilo. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos SO_2C_{2-6} alquenilo, preferiblemente un SO_2C_{2-6} alquenilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con SO_2C_{2-6} alquenilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en la presente memoria para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)H en donde R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)H, preferiblemente un NR^8-C(O)H. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)H, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, NR^8-C(O)-C_{1-5} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-4} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-3} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-2} alquilo, o NR^8-C(O)-alquilo, en donde R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo, preferiblemente un NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, NR^8-C(O)-ciclopropilo, NR^8-C(O)-ciclobutilo, NR^8-C(O)-ciclopentilo, o NR^8-C(O)-ciclohexilo, en donde R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos cicloalquilo NR^8-C(O)-C_{3-6}, preferiblemente un NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con cicloalquilo NR^8-C(O)-C_{3-6}, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con C_{1-6}haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3}haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo o C_1 haloalquilo, incluidos CF_3, CH_2CH_2F, y similares. En algunos

aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos C_{1-6} haloalquilo, preferiblemente un C_{1-6} haloalquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con C_{1-6} haloalquilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, NR^8-C(O)-C_{1-5}haloalquilo, NR^8-C(O)-C_{1-4}haloalquilo, NR^8-C(O)-C_{1-3}haloalquilo, NR^8-C(O)-C_{1-2}haloalquilo, o NR^8-C(O)-C_1 haloalquilo, incluyendo NR^8-C(O)-CF_3, NR^8-C(O)-CH_2CH_2F y similares, en donde R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)-C_{1-6}haloalquilo, preferiblemente un NR^8-C(O)-C_{1-6}haloalquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6}haloalquilo, el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{2-6} alquinilo, por ejemplo, NR^8-C(O)-C_{2-5}alquinilo, NR^8-C(O)-C_{2-4} alquinilo, NR^8-C(O)-C_{2-3} alquinilo, o NR^8-C(O)-C_2 alquinilo, en donde R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)-C_{2-6} alquinilo, preferiblemente un NR^8-C(O)-C_{2-6} alquinilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{2-6} alquinilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{6-10} arilo, por ejemplo, NR^8-C(O)-fenilo o NR^8-C(O)-naftalenilo, en donde R^8 es H o C_{1-6}alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)-C_{6-10} arilo, preferiblemente un NR^8-C(O)-C_{6-10} arilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{6-10} arilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-heteroarilo, por ejemplo, NR^8-C(O)-pirrolilo, NR^8-C(O)-tienilo, NR^8-C(O)-oxazolilo, NR^8-C(O)-pirazolilo, NR^8-C(O)piridilo, NR^8-C(O)-pirimidinilo, y similares, en donde R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2}alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos heteroarilo NR^8-C(O), preferiblemente un heteroarilo NR^8-C(O). En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-heteroarilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-CN, por ejemplo, NR^8-C(O)-C_{1-5} alq-CN, NR^8-C(O)-C_{1-4} alq-CN, NR^8-C(O)-C_{1-3} alq-CN, NR^8-C(O)-C_{1-2} alq-CN, o NR^8-C(O)-C_1 alq-CN, en donde R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-CN, preferiblemente un NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-CN. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-CN, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en la presente memoria para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH, por ejemplo, NR^8-C(O)-C_{1-5} alq-OH, NR^8-C(O)-C_{1-4} alq-OH, NR^8-C(O)-C_{1-3} alq-OH, NR^8-C(O)-C_{1-2} alq-OH, o NR^8-C(O)-C_1 alq-OH, en donde R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH, preferiblemente un NR^8 C(O)-C_{1-6} alq-OH. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH, el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo-SO_2-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, NR^8-C(O)-C_{1-5} alq-SO_2-C_{1-5} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-4} alq-SO_2-C_{1-4} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-3} alq-SO_2-C_{1-3} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-2} alq-SO_2-C_{1-2}alquilo, o NR^8-C(O)-C_1 alq-SO_2C_1 alquilo, en donde R^8 es H o C_{1-6}alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo-SO_2-C_{1-6}, preferiblemente un NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo-SO_2-C_{1-6} alquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo-SO_2-C_{1-6} alquilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define aquí para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, NR^8-C(O)-O-C_{1-5} alquilo, NR^8-C(O)-O-C_{1-4} alquilo, NR^8-C(O)-O-C_{1-3} alquilo NR^8-C(O)-O-C_{1-2} alquilo, o NR^8-C(O)-O-C_1 alquilo, en donde R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo,

preferiblemente un NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR-C(O)-O-C_{1-6} alquilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7, por ejemplo, NR^8-C(O)-C_{1-5} alq-NR^6R^7, NR^8-C(O)-C_{1-4} alq-NR^6R^7, NR^8-C(O)-C_{1-3} alq-NR^6R^7, NR^8-C(O)-C_{1-2} alq-NR^6R^7 o NR^8-C(O)-C_1 alq-NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; C(O)H o CN. En aspectos preferidos, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo; o C_{3-6} cicloalquilo, prefiriéndose H y C_{1-6} alquilo, y siendo más preferidos H y C_{1-2} alquilo. En estas realizaciones, R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7, preferiblemente un NR^8-C(O)-C_{1-6} alq -NR^6R^7. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define aquí para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, NR^8-C(O)-C_{1-5} alq-O-C_{1-5} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-4} alq-O-C_{1-4} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-3} alq-O-C_{1-3} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-2} alq-O-C_{1-2} alquilo, o NR^8-C(O)-C_1 alq-OC_1 alquilo, en donde R^8 es H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En ciertos aspectos en donde el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8C(O)-C_{1-6} alquilo-O-C_{1-6} alquilo, el C_{1-6} alq- está opcionalmente sustituido con OH; OC_{1-6}alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo; o NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; C_{3-6} cicloalquilo; C(O)H; o CN. En aspectos preferidos, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo; o C_{3-6} cicloalquilo, prefiriéndose H y C_{1-6} alquilo, y siendo más preferidos H y C_{1-2} alquilo. En algunos aspectos, el C_{1-6} alquilo del resto NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo-O-C_{1-6} alquilo está sustituido con OH. En otros aspectos, el C_{1-6} alquilo está sustituido con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con uno o dos NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, preferiblemente un NR^8-C(O)-C_{1-6} alq O-C_{1-6}alquilo En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo-C_{1-6} alquilo, el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en la presente memoria para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{0-6} alq-heterocicloalquilo, por ejemplo, NR^8-C(O)-C_{0-5} alq-heterocicloalquilo, NR^8-C(O)-C_{0-4} alq-heterocicloalquilo, NR^8-C(O)-C_{0-3} alq-heterocicloalquilo, NR^8-C(O)-C_{0-2} alq-heterocicloalquilo, NR^8-C(O)-C_{0-1} alq-heterocicloalquilo, NR^8-C(O)-C_1 alq-heterocicloalquilo, o NR^8-C(O)-C_0 alq-heterocicloalquilo, en donde R^8 es H o C_{1-6}alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. Los grupos heterocicloalquilo sustituyentes preferidos incluyen tetrahidrofuranilo, piperidinilo, pirrolidinilo y similares. En ciertos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8C(O)-C_{1-6} alq-heterocicloalquilo, el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con oxo. En ciertos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{0-6} alq-heterocicloalquilo, el resto heterocicloalquilo sustituyente puede estar no sustituido o sustituido con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con heterocicloalquilo C(O)-C_{0-6}alq, el anillo de cicloalquilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define aquí para los sustituyentes R^2.

En algunos aspectos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5), en donde R^3, R^4 y R^5 son como se describen en este documento y R^8 es H o C_{1-6} alquilo, para ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aspectos preferidos, R^8 es H. En estos aspectos, R^3 es H; CN; halógeno; C_{1-6} haloalquilo; o C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones, R^3 es H. En otros aspectos, R^3 es CN. En otros aspectos, R^3 es halógeno, por ejemplo F o Cl. En otros aspectos, R^3 es C_{1-6}haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3}haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo o C_1 haloalquilo, incluidos CF_3, CH_2CH_2F, y similares. En otros aspectos, R^3 es C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. En aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5), el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales como se define en el presente documento para los sustituyentes R^2. En aspectos preferidos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5); NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo; o NR^6R^7. En aspectos más preferidos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5). En otros aspectos preferidos, el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo; o NR^6R^7; en donde R y R^7 son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo.

En algunos aspectos preferidos, R^2 es CH_2-ciclohexilo, en donde el ciclohexilo está opcionalmente sustituido con OH; 3-hidroxiadamantan-1-ilo; o C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: OH, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6}alquilo, CN, NR^6R^7, NR^8-C(O)H, NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-6} haloalquilo, NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH, NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R y NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5); en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, halógeno, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} alquilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; C_{0-6} alquilo-NR^6R^7; C_{1-6} alq-O-C_{1-6}alquilo; C_{3-6} cicloalquilo; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}

alquilo; y -enlace-PEG-biotina; R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, C_{1-6} alquilo, C(O)H y CN; y R^8 es H. En algunos aspectos, el R^2 está sustituido con 1 o 2 sustituyentes. En algunos aspectos, el R^2 está sustituido con al menos un sustituyente, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6} alquilo y CN.

En algunos aspectos preferidos, R^2 es CH_2-ciclohexilo. En otros aspectos preferidos, R^2 es CH_2-ciclohexilo en donde el ciclohexilo está sustituido con OH.

En algunos aspectos preferidos, R^2 es 3-hidroxiadamantan-1-ilo.

En otros aspectos preferidos, R^2 es C_{3-6} cicloalquilo. En algunos otros aspectos preferidos, R^2 es C_{3-6}cicloalquilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Esos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en OH, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6} alquilo, CN, NR^6R^7, NR^8-C(O)H, NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-6} haloalquilo, NR^8-C(O)-O-C_{1-6}alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH, NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7 y NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5).

En aquellas realizaciones que emplean R^4 y R^5, es decir, aquellos aspectos en los que el cicloalquilo R^2 está sustituido con NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5), R^4 y R^5 son cada uno independientemente H; halógeno; C_{0-6} alq-NR^6R^7; C_{1-6} alquilo; OC_{1-6}alquilo; C_{0-6} cicloalquilo-C_{3-6} alquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo; C_{0-6} alq-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con -C(O)C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alq-OH; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alq-$NHSO_2$-C_{1-6} alquilo; -C_{1-6} alq-SO_2-C_{1-6} alquilo; -NHC(O)-C_{1-6} alquilo; o enlazador-PEG-biotina.

Dentro del alcance de esta divulgación, el doble enlace presente en -NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5) puede tener la configuración *Z* o *E*.

En algunos aspectos, ni R^4 ni R^5 es H.

En los aspectos más preferidos, cada uno de R^4 y R^5 es H.

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es halógeno, por ejemplo F o Cl.

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo.

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo.

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En ciertos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es C_{0-6} alq-C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, C_{0-5} alq-C_{3-5} cicloalquilo, C_{0-4} alq-C_{3-4} cicloalquilo, C_{0-3} alq-C_3cicloalquilo, C_{0-2} alq-C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-1} alq-C_{3-6} cicloalquilo, C_0 alq-C_{3-6}cicloalquilo o C_1 alq-C_{3-6}cicloalquilo. En estos aspectos, el resto cicloalquilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. La sustitución puede ser una sustitución espiro o una sustitución no espiro.

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es C_{0-6} alq-heterocicloalquilo, por ejemplo, C_{1-6} alq-heterocicloalquilo, C_{0-4} alq-heterocicloalquilo, C_{0-3} alq-heterocicloalquilo, C_{0-2} alq-heterocicloalquilo, C_{0-1} alq-heterocicloalquilo, C_1 alq-heterocicloalquilo, o C_0 alq-heterocicloalquilo. En estos aspectos, el sustituyente heterocicloalquilo es preferiblemente un heterocicloalquilo que contiene oxígeno, por ejemplo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo u oxetanilo. En otros aspectos, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo, aziridinilo o piperidinilo. En algunos de estos aspectos, el sustituyente heterocicloalquilo puede estar sustituido con alquilo C(O)C_{1-6}, por ejemplo, alquilo C(O)C_{1-5}, alquilo C(O)C_{1-4}, C(O)C_{1-3} alquilo, C(O)C_{1-2} alquilo o C(O)C_1 alquilo. En otros aspectos, el sustituyente heterocicloalquilo puede estar sustituido con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo.

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es C_{1-6} alq-OH, por ejemplo, C_{1-5} alq-OH, C_{1-4} alq-OH, C_{1-3} alq-OH, C_{1-2} alq-OH, o C_1 alq-OH. El resto OH puede unirse a cualquier carbono del grupo alquílico C_{1-6}, preferiblemente el carbono ω.

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es C_{0-6} alq-NR^6R^7, por ejemplo, Co05 alq-NR^6R^7, C04 alq-NR^6R^7, C_{0-3}alk -NR^6R^7, C_{0-2} alq-NR^6R^7, C_{0-1} alq-NR^6R^7, C_1 alq-NR^6R^7 o C_0 alq-NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; C(O)H; o CN. En aspectos preferidos, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo; o C_{3-6} cicloalquilo, más preferiblemente, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo.

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es C_{1-6} alq-OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-O-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-O-C_1 alquilo.

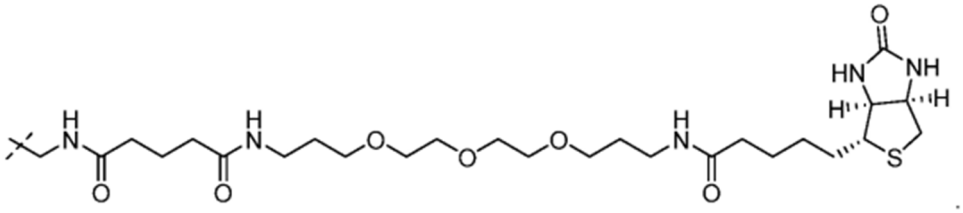
En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es C_{1-6} alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_{1-2} alquilo, C_1 alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_1 alquilo, C_{1-5} alq-NH-C_{0-6} alq-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-NH-C_{1-5} alq-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-NH-C_{1-4} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-NH-C_{1-3} alq-O-C_{1-2} alquilo, C_1 alq-NH-C_{1-2} alq-O-C_1 alquilo, o C_{1-6} alq-NH-C_0 alq-O-C_{1-6} alquilo

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es C_{1-6} alq-$NHSO_2$-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-$NHSO_2$-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-$NHSO_2$-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-$NHSO_2$-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-$NHSO_2$-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-$NHSO_2$-C_1 alquilo.

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En ciertos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es C_{1-6} alq-SO_2-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-SO_2-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-SO_2-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-SO_2-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-SO_2-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-SO_2-C_1 alquilo.

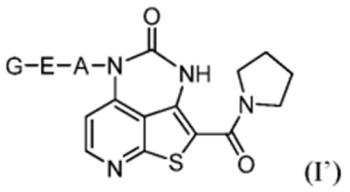
En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es NHC(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, NHC(O)-C_{1-5} alquilo, NHC(O)-C_{1-4} alquilo, NHC(O)-C_{1-3} alquilo, NHC(O)-C_{1-2} alquilo o NHC(O)-C_1 alquilo.

En algunos aspectos, uno de R^4 y R^5 es H. En algunos de estos aspectos, el otro de R^4 y R^5 es enlazador-PEG-Biotina, preferiblemente

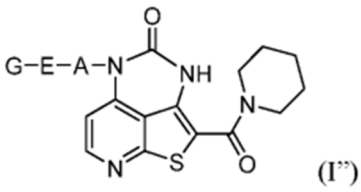


En aspectos preferidos, uno de R^4 y R^5 es H y el otro de R^4 y R^5 es C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, t-butilo); cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); C_{1-6} alq-NR^6R^7 (p. ej., CH_2-NH_2, CH_2-$NHCH_3$, CH_2-N $(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2$-NH_2, $C(CH_3)_2$-$NHCH_3$, $C(CH_3)_2$-$N(CH_3)_2$; C_{1-6} alquilo -O-C_{1-6} alquilo (por ejemplo, $C(CH_3)_2$-OCH_3, $C(CH_3)_2$-OCH_2CH_3); C_{0-6} alq-heterocicloalquilo sustituido con C_{1-6} alquilo (p. ej., $C(CH_3)$-oxetanilo).

En algunas realizaciones, o R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo opcionalmente sustituido que es un anillo de pirrolidinilo o un anillo de piperidinilo, por ejemplo, compuestos de Fórmula (I)' o Fórmula (I)":



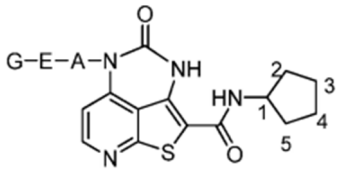
(I')



(I")

En estos aspectos, el anillo formado por la unión de R^1 y R^2 puede no estar sustituido. En algunos aspectos, el anillo formado por la unión de R^1 y R^2 está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. En aspectos preferidos, el anillo formado por la unión de R^1 y R^2 está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente. En aquellos aspectos en los que el anillo formado por la unión de R^1 y R^2 está sustituido, los sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en NR^8-C(O)-C(R)=$CR^4(R^5)$; NR^6R^7; OH; CN; oxo; O-C_{1-6} alquilo; halógeno; C_{1-6} alquilo;C_{1-6} haloalquilo; C_{1-6} alq-OH; C_{3-6} cicloalquilo; C_{1-6}alcarilo; SO_2C_{1-6} alquilo; SO_2C_{2-6}alquenilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo; NR^8-C(O)H; NR^8-C(O)-C_{3-6} cicloalquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} haloalquilo; NR^8-C(O)-alquinilo; NR^8-C(O)-C_{6-10} arilo; NR^8-C(O)-heteroarilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-CN; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-SO_2-C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7; NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo en donde el C_{1-6} alq-está opcionalmente sustituido con -OH, OC_{1-6} alquilo o NR^6R; NR^8-C(O)-C_{0-6} alq-heterocicloalquilo en donde el C_{0-6} alq-está opcionalmente sustituido con oxo y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo; y en donde R^3, R^4, R^5, R, R^7 y R^8 son como se definen aquí.

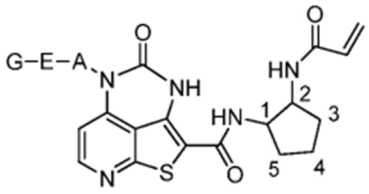
Un subgénero preferido de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (1A):



(I-A)

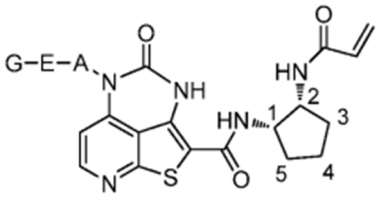
en donde el anillo de ciclopentilo está sustituido en la posición 2 con cualquiera de los sustituyentes R^2 definidos aquí.

Otros subgéneros preferidos de Fórmula (I) son:



(I-B-1)

y



(I-B-2)

Dentro del alcance de la divulgación, A puede ser un enlace. También dentro del alcance de la divulgación, A puede ser piridilo; fenilo; naftalenilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo; benzo[d][1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido con halógeno; benzotiofenilo; o pirazolilo. También dentro de la descripción, A puede ser piridilo; fenilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridina-2 (1H)-ona o piridazinilo. También según la descripción, cualquiera de los restos A (excluyendo un enlace) puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, independientemente seleccionado del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; halógeno, por ejemplo F o Cl; SF_5; OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo; $C(O)$-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, $C(O)$-C_{1-5} alquilo, $C(O)$-C_{1-4} alquilo, $C(O)$-C_{1-3} alquilo, $C(O)$-C_{1-2} alquilo, o $C(O)$-C_1 alquilo; y C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, haloC_{1-5} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3}haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo o C_1 haloalquilo, incluyendo CF_3, CH_2CH_2F y similares. Preferiblemente, los restos A pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo y OC_{1-6} alquilo.

En algunos aspectos, A es piridilo. El piridilo se puede unir a cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) (o sus subgéneros) a través de cualquier átomo de carbono del anillo, pero preferiblemente se une a través del carbono de 2 o 3 posiciones. Preferiblemente, el piridilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, preferiblemente un sustituyente. El sustituyente piridilo se puede unir a cualquier átomo de carbono del anillo del anillo piridilo. En aquellas realizaciones en las que el piridilo está unido al compuesto de Fórmula (I) a través del carbono en la posición 3, el sustituyente está unido preferiblemente al piridilo en la posición 2 o 4. El piridilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El piridilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con halógeno, por ejemplo F o Cl. El piridilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con SF_5. El piridilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El piridilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con $C(O)$-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, $C(O)$-C_1 alquilo, $C(O)$-C_{1-4} alquilo, $C(O)$-C_{1-3} alquilo, $C(O)$-C_{1-2} alquilo, o $C(O)$-C_1 alquilo. El piridilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo, o C_1 haloalquilo, que incluye CF_3, CH_2CH_2F y similares. Los sustituyentes preferidos en los que A es piridilo incluyen C_{1-6} alquilo, siendo C_1 alquilo el más preferido, y siendo más preferido un sustituyente C_1 alquilo. Otros sustituyentes preferidos incluyen halógeno,

en particular F y Cl.

En algunos aspectos, A es fenilo. Preferiblemente, el fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, preferiblemente un sustituyente. El fenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El fenilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con halógeno, por ejemplo F o Cl. El fenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con $-SF_5$. El fenilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El fenilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con alquilo $C(O)$-C_{1-6}, por ejemplo, $C(O)$-C_{1-5} alquilo, $C(O)$-C_{1-4} alquilo, $C(O)$-C_{1-3} alquilo, $C(O)$-C_{1-2} alquilo, o $C(O)$-C_1 alquilo. El fenilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo, o C_1 haloalquilo, incluyendo CF_3, CH_2CH_2F y similares. El sustituyente del fenilo se puede unir a cualquier átomo de carbono del anillo del anillo de fenilo, preferiblemente orto al punto de unión del resto fenilo al compuesto de Fórmula (I). Los sustituyentes preferidos en los que A es fenilo incluyen C_{1-6} alquilo, siendo el más preferido C_1 alquilo. Otros sustituyentes preferidos incluyen halógeno, en particular F y Cl.

En algunos aspectos, A es naftalenilo. Preferiblemente, el naftalenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, preferiblemente un sustituyente. El naftalenilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El naftalenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con halógeno, por ejemplo F o Cl. El naftalenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con SF_5. El naftalenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El naftalenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con alquilo $C(O)$-C_{1-6}, por ejemplo, $C(O)$-C_{1-5} alquilo, $C(O)$-C_{1-4} alquilo, $C(O)$-C_{1-3} alquilo, $C(O)$-C_{1-2} alquilo, o $C(O)$-C_1 alquilo. El naftalenilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo, o C_1 haloalquilo, incluidos CF_3, CH_2CH_2F y similares. El naftalenilo se puede unir a través de cualquiera de sus átomos de carbono al compuesto de Fórmula (I). El sustituyente naftalenilo se puede unir a cualquier átomo de carbono del anillo del anillo naftalenilo, preferiblemente orto al punto de unión del resto naftalenilo al compuesto de Fórmula (I). Los sustituyentes preferidos en los que A es naftalenilo incluyen C_{1-6} alquilo, siendo C_1 alquilo el más preferido. Otros sustituyentes preferidos incluyen halógeno, en particular F y Cl.

En algunos aspectos, A es pirimidinilo. El pirimidinilo se puede unir a cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) (o sus subgéneros) a través de cualquier átomo de carbono del anillo a través de cualquier átomo de carbono del anillo. Preferiblemente, el pirimidinilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, preferiblemente un sustituyente. El pirimidinilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_4 alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El pirimidinilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con halógeno, por ejemplo F o Cl. El pirimidinilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con SF_5. El pirimidinilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El pirimidinilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con $C(O)$-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, $C(O)$-C_1 alquilo, $C(O)$-C_{1-4} alquilo, $C(O)$-C_{1-3} alquilo, $C(O)$-C_{1-2} alquilo, o $C(O)$-C_1 alquilo. El pirimidinilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo, o C_1 haloalquilo, incluidos CF_3, CH_2CH_2F y similares. Los sustituyentes preferidos en los que A es pirimidinilo incluyen C_{1-6} alquilo, siendo C_1 alquilo el más preferido. Otros sustituyentes preferidos incluyen halógeno, en particular F y Cl.

En algunos aspectos, A es pirazinilo. El pirazinilo se puede unir a cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) (o sus subgéneros) a través de cualquier átomo de carbono del anillo. Preferiblemente, el pirazinilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, preferiblemente un sustituyente. El pirazinilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El pirazinilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con halógeno, por ejemplo F o Cl. El pirazinilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con SF_5. El pirazinilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El pirazinilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con alquilo $C(O)$-C_{1-6}, por ejemplo, $C(O)$-C_{1-5} alquilo, $C(O)$-C_{1-4} alquilo, $C(O)$-C_{1-3} alquilo, $C(O)$-C_{1-2} alquilo, o $C(O)$-C_1 alquilo. El pirazinilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo, o claloalquilo, incluidos CF_3, CH_2CH_2F y similares. Los sustituyentes preferidos en los que A es pirazinilo incluyen C_{1-6} alquilo, siendo C_1 alquilo el más preferido. Otros sustituyentes preferidos incluyen halógeno, en particular F y Cl.

En algunos aspectos, A es piridazinilo. El piridazinilo se puede unir a cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) (o sus subgéneros) a través de cualquier átomo de carbono del anillo. Preferiblemente, el piridazinilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, preferiblemente un sustituyente. El piridazinilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-}

$_2$ alquilo o C_1 alquilo. El piridazinilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con halógeno, por ejemplo F o Cl. El piridazinilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con SF_5. El piridazinilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El piridazinilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_1 alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo o C(O)-C_1 alquilo. El piridazinilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2}haloalquilo, o C_1 haloalquilo, incluyendo CF_3, CH_2CH_2F, y similares. Los sustituyentes preferidos en los que A es piridazinilo incluyen C_{1-6} alquilo, siendo C_1 alquilo el más preferido. Otros sustituyentes preferidos incluyen halógeno, en particular F y Cl.

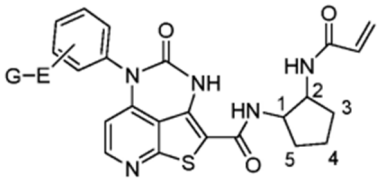
En algunos aspectos, A es benzo[d][1,3]dioxolilo. El benzo[d][1,3]dioxolilo se puede unir a cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) (o sus subgéneros) a través de cualquier átomo de carbono del anillo. El benzo[d][1,3]dioxolilo puede estar sin sustituir o puede estar sustituido con uno o dos halógenos, preferiblemente F. Preferiblemente, el benzo[d][1,3]dioxolilo está sustituido con uno o dos sustituyentes más. El benzo[d][1,3]dioxolilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El benzo[d][1,3]dioxolilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con halógeno, por ejemplo F o Cl. El benzo[d][1,3]dioxolilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con -SF_5. El benzo[d][1,3]dioxolilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El benzo[d][1,3]dioxolilo puede sustituirse en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_{1-5} alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo, o C(O)-C_1 alquilo. El benzo[d][1,3]dioxolilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo o C_1 haloalquilo, incluyendo CF_3, CH_2CH_2F, y similares.

En algunos aspectos, A es benzotiofenilo. El benzotiofenilo se puede unir a cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) (o sus subgéneros) a través de cualquier átomo de carbono del anillo. Preferiblemente, el benzotiofenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, preferiblemente un sustituyente. El benzotiofenilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El benzotiofenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con halógeno, por ejemplo F o Cl. El benzotiofenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con SF_5. El benzotiofenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El benzotiofenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_{1-5} alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo, o C(O)-C_1 alquilo. El benzotiofenilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_1 haloalquilo., C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo, o C_1 haloalquilo, incluidos CF_3, CH_2CH_2F, y similares.

En algunos aspectos, A es pirazolilo. El pirazolilo se puede unir a cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) (o sus subgéneros) a través de cualquier átomo de carbono del anillo. Preferiblemente, el pirazolilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, preferiblemente un sustituyente. El pirazolilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El pirazolilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con halógeno, por ejemplo F o Cl. El pirazolilo se puede sustituir en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con SF_5. El pirazolilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El pirazolilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_{1-5} alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo, o C(O)-C_1 alquilo. El pirazolilo puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo disponible con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo, o C_1 haloalquilo, incluidos CF_3, CH_2CH_2F, y similares.

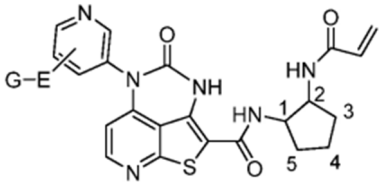
En aspectos preferidos, A es un resto fenilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo sustituido o no sustituido, prefiriéndose particularmente el piridilo. En aquellos aspectos en los que el resto fenilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo está sustituido, los sustituyentes preferidos incluyen C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo) y halógeno (por ejemplo, F o Cl).

Los subgéneros preferidos adicionales de Fórmula (I) son:



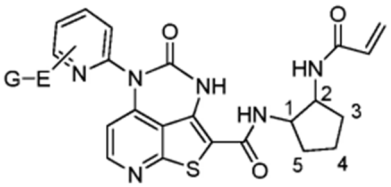
(I-D)

en donde el resto fenilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes en cualquier átomo de carbono disponible.



(I-E)

en donde el resto piridilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes en cualquier átomo de carbono disponible.



(I-F)

en donde el resto piridilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes en cualquier átomo de carbono disponible.

Según la descripción, E es O, un enlace, C(O)-NH, CH_2 o CH_2-O. El resto E puede unirse a través de cualquier átomo de carbono disponible en el resto A. El resto E también puede unirse a través de cualquier átomo de carbono disponible en el resto G.

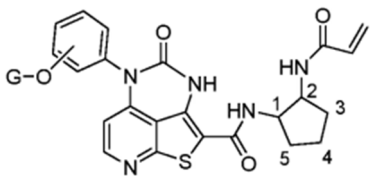
En algunos aspectos, E es O, un enlace, o CH_2. En aspectos preferidos, E es 0. En otros aspectos preferidos, E es un enlace.

En algunos aspectos de la divulgación, E es C(O)-NH, en donde el resto A-E-G es A-C(O)-NH-G.

En otros aspectos de la divulgación, E es CH_2.

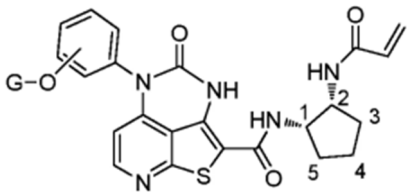
En otros aspectos de la divulgación, E es CH_2-O, en donde el resto A-E-G es A-CH_2-O-G.

Los subgéneros preferidos adicionales de Fórmula (I) son:



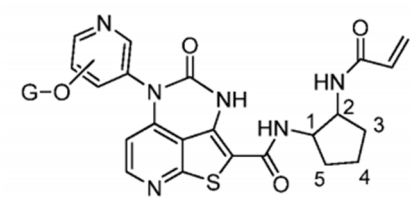
(I-G-1)

en donde el resto fenilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes en cualquier átomo de carbono disponible.



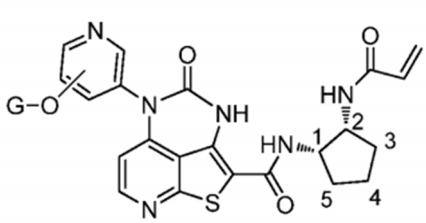
(I-G-2)

en donde el resto fenilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes en cualquier átomo de carbono disponible.



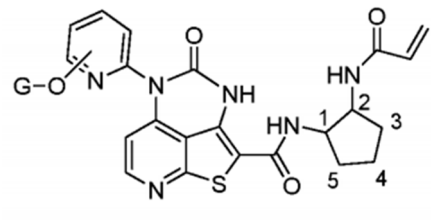
(I-H-1)

en donde el resto piridilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes en cualquier átomo de carbono disponible.



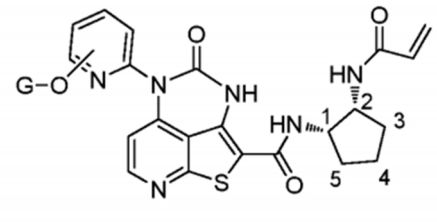
(I-H-2)

en donde el resto piridilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes en cualquier átomo de carbono disponible.



(I-J-1)

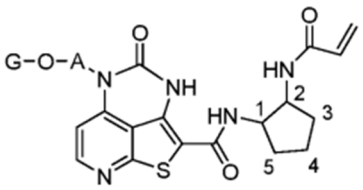
en donde el resto piridilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes en cualquier átomo de carbono disponible.



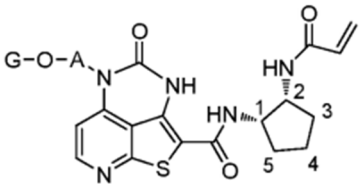
(I-J-2)

en donde el resto piridilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes en cualquier átomo de carbono disponible.

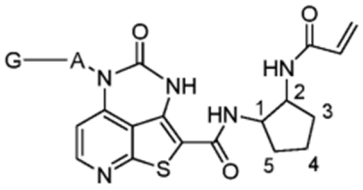
Otros subgéneros preferidos de Fórmula (I) son:



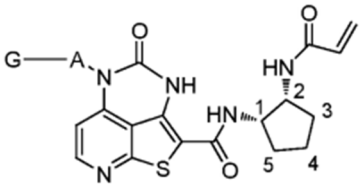
(I-K-1)



(I-K-2)



(I-L-1)



(I-L-2)

Según la divulgación, G es H; halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; NH(C_{1-6} alquilo); C_{3-6} cicloalquilo; fenilo; pirimidinilo; piridilo; piridazinilo; piridina-2(1H)-ona; heterocicloalquilo que contiene un heteroátomo de oxígeno; y fenilo-CH_2-O-fenilo, en donde el -O-fenilo está sustituido con CN; en donde el fenilo; piridilo; piridazinilo; y la piridina-2(1H)-ona está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6} haloalquilo y OC_{1-6} alquilo,

También según la descripción, G es H; C_{3-6} cicloalquilo; fenilo; tiofenilo; C_{1-6} alquilo; pirimidinilo; piridilo; piridazinilo; benzofuranilo; C_{1-6} haloalquilo; heterocicloalquilo que contiene un heteroátomo de oxígeno; fenilo-CH_2-O-fenilo; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; NR^6R^7; SO_2C_{1-6} alquilo; o OH; en donde el fenilo; piridilo; piridazinilo; pirimidinilo; benzofuranilo; o tiofenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; OC_{1-6} haloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo; OC_{1-6} alquilo; CN; OH; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C(O)-NR^6R^7; y C(O)-C_{1-6} alquilo.

En algunos aspectos, G es H.

En otros aspectos, G es C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En algunos aspectos, G es C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo.

En algunos aspectos, G es C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo o C_1 haloalquilo, incluidos CF_3, CH_2CH_2F y similares.

En otros aspectos, G es un heterocicloalquilo que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo u oxetanilo.

En aspectos preferidos, G es fenilo-CH_2-O-fenilo. En estos aspectos, el fenilo-CH_2-O-fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; OC_{1-6} haloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo; OC_{1-6} alquilo; CN; OH; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C(O)-NR^6R^7; y C(O)-C_{1-6} alquilo. El uno o ambos anillos de fenilo del resto fenilo-CH_2-O-fenilo pueden estar sustituidos con halógeno, por ejemplo F o Cl. El uno o ambos anillos de fenilo del resto -fenilo-CH_2-O-fenilo se pueden sustituir con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El uno o ambos anillos de fenilo del resto fenilo-CH_2-O-fenilo se pueden sustituir con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo, o C_1 haloalquilo. El uno o ambos anillos de fenilo del resto fenilo-CH_2-O-fenilo pueden estar sustituidos con OC_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, OC_{1-5}haloalquilo, OC_{1-4} haloalquilo, OC_{1-3} haloalquilo, OC_{1-2} haloalquilo u OC_1 haloalquilo. El uno o ambos anillos de fenilo del resto fenilo-CH_2-O-fenilo puede estar sustituido con C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El uno o ambos anillos de fenilo del resto fenilo-CH_2-O-fenilo puede estar sustituido con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El uno o ambos anillos de fenilo del resto fenilo-CH_2-O-fenilo pueden sustituirse con CN. El uno o ambos anillos de fenilo del resto fenilo-CH_2-O-fenilo pueden sustituirse con OH. El uno o ambos anillos de fenilo del resto fenilo-CH_2-O-fenilo pueden sustituirse con C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-O-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-O-C_1 alquilo. El uno o ambos anillos de fenilo del resto fenilo-CH_2-O-fenilo pueden estar sustituidos con C(O)-NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son preferiblemente cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_4 alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; o C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o

C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El uno o ambos anillos de fenilo del resto fenilo-CH_2-O-fenilo se pueden sustituir con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_{1-65} alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo, o C(O)-C_1 alquilo.

En algunos aspectos, G es C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-O-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-O-C_1 alquilo.

En otros aspectos, G es NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo; C_{3-6} cicloalquilo; C(O)H o CN. En estos aspectos, R^6 y R^7 son preferiblemente cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; o C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo.

En algunos aspectos, G es SO_2C_{1-6} alquilo, por ejemplo, SO_2C_{1-5} alquilo, SO_2C_{1-4} alquilo, -SO_2C_{1-3} alquilo, SO_2C_{1-2} alquilo, o SO_2C_1 alquilo.

En algunos aspectos, G es OH.

En aspectos preferidos, G es fenilo. En estos aspectos, el fenilo puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; OC_{1-6} haloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo; OC_{1-6} alquilo; CN; OH; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C(O)-NR^6R^7; y C(O)-C_{1-6} alquilo. El fenilo puede estar sustituido con halógeno, por ejemplo F o Cl. El fenilo puede estar sustituido con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El fenilo puede estar sustituido con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo, o C_1 haloalquilo. El fenilo puede estar sustituido con OC_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, OC_{1-5} haloalquilo, haloOC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} haloalquilo, OC_{1-2} haloalquilo u OC_1 haloalquilo. El fenilo se puede sustituir con C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El fenilo puede estar sustituido con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo, u OC_1 alquilo. El fenilo puede estar sustituido con CN. El fenilo puede estar sustituido con OH. El fenilo puede estar sustituido con C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-O-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-O-C_1 alquilo. El fenilo puede estar sustituido con C(O)-NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son preferiblemente cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo, o C_1 alquilo; o C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El fenilo puede estar sustituido con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_{1-65} alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo o C(O)-C_1 alquilo.

En algunos aspectos, G es piridilo. En estos aspectos, el piridilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; OC_{1-6} haloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo; OC_{1-6} alquilo; CN; OH; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C(O)-NR^6R^7; y C(O)-C_{1-6} alquilo. El piridilo puede estar sustituido con halógeno, por ejemplo F o Cl. El piridilo puede estar sustituido con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El piridilo puede estar sustituido con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo o C_1 haloalquilo. El piridilo se puede sustituir con OC_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, OC_{1-5} haloalquilo, haloOC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} haloalquilo, OC_{1-2} haloalquilo u OC_1 haloalquilo. El piridilo puede estar sustituido con C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El piridilo puede estar sustituido con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo, u OC_1 alquilo. El piridilo puede estar sustituido con CN. El piridilo puede estar sustituido con -OH. El piridilo puede estar sustituido con C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-O-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-O Cialquilo. El piridilo puede estar sustituido con C(O)-NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son preferiblemente cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; o C_{3-6}cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El piridilo puede estar sustituido con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_{1-65} alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo, o C(O)-C_1 alquilo.

En algunos aspectos, G es piridazinilo. En estos aspectos, el piridazinilo puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; OC_{1-6} haloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo; OC_{1-6} alquilo; CN; OH; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C(O)-NR^6R^7; y C(O)-C_{1-6} alquilo. El piridazinilo puede estar sustituido con halógeno, por ejemplo F o Cl. El piridazinilo puede estar sustituido con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El piridazinilo puede estar sustituido con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo o haloalquilo. El piridazinilo puede estar sustituido con OC_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, OC_{1-5} haloalquilo, OC_{1-4} haloalquilo, OC_{1-3} haloalquilo, OC_{1-2} haloalquilo u OC_1 haloalquilo. El piridazinilo puede estar sustituido con C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El piridazinilo puede estar sustituido con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4}

alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El piridazinilo puede estar sustituido con CN. El piridazinilo puede estar sustituido con OH. El piridazinilo puede estar sustituido con C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-O-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-O-C_1 alquilo. El piridazinilo puede estar sustituido con C(O)-NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son preferiblemente cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; o C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El piridazinilo puede estar sustituido con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_{1-65} alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo, o C(O)-C_1 alquilo.

En algunos aspectos, G es pirimidinilo. En estos aspectos, el pirimidinilo puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; OC_{1-6} haloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo; OC_{1-6} alquilo; CN; OH; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C(O)-NR^6R^7; y C(O)-C_{1-6} alquilo. El pirimidinilo puede estar sustituido con halógeno, por ejemplo F o Cl. El pirimidinilo puede estar sustituido con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El pirimidinilo se puede sustituir con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo o C_1 haloalquilo. El pirimidinilo se puede sustituir con OC_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, OC_{1-5} haloalquilo, OC_{1-4} haloalquilo, OC_{1-3} haloalquilo, OC_{1-2} haloalquilo u OC_1 haloalquilo. El pirimidinilo puede estar sustituido con C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El pirimidinilo puede estar sustituido con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El pirimidinilo puede estar sustituido con CN. El pirimidinilo puede estar sustituido con OH. El pirimidinilo puede estar sustituido con C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-O-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-O-C_1 alquilo. El pirimidinilo puede estar sustituido con C(O)-NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son preferiblemente cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; o C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El pirimidinilo puede estar sustituido con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_{1-65} alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo, o C(O)-C_1 alquilo.

En algunos aspectos, G es benzofuranilo. En estos aspectos, el benzofuranilo puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; OC_{1-6} haloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo; OC_{1-6} alquilo; CN; OH; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C(O)-NR^6R^7; y C(O)-C_{1-6} alquilo. El benzofuranilo puede estar sustituido con halógeno, por ejemplo F o Cl. El benzofuranilo puede estar sustituido con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El benzofuranilo puede estar sustituido con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo o C_1 haloalquilo. El benzofuranilo se puede sustituir con OC_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, OC_{1-5} haloalquilo, OC_{1-4} haloalquilo, OC_{1-3} haloalquilo, OC_{1-2} haloalquilo u OC_1 haloalquilo. El benzofuranilo puede estar sustituido con C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El benzofuranilo puede estar sustituido con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El benzofuranilo se puede sustituir con CN. El benzofuranilo se puede sustituir con OH. El benzofuranilo puede estar sustituido con C_{1-6} alquilo-O-C_{1-6}, por ejemplo, C_{1-5} alquilo-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-O-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-O-C_1 alquilo. El benzofuranilo puede estar sustituido con C(O)-NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son preferiblemente cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; o C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El benzofuranilo puede estar sustituido con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_{1-65} alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo, o C(O)-C_1 alquilo.

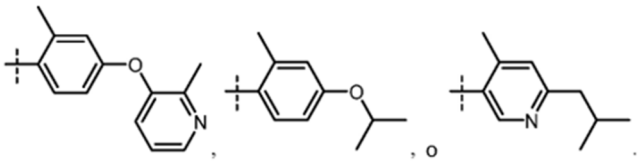
En algunos aspectos, G es tiofenilo. En estos aspectos, el tiofenilo puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} haloalquilo; OC_{1-6} haloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo; OC_{1-6} alquilo; CN; OH; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C(O)-NR^6R^7; y C(O)-C_{1-6} alquilo. El tiofenilo puede estar sustituido con halógeno, por ejemplo F o Cl. El tiofenilo puede estar sustituido con C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El tiofenilo se puede sustituir con C_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, C_{1-5} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-2} haloalquilo o C_1 haloalquilo. El tiofenilo se puede sustituir con OC_{1-6} haloalquilo, por ejemplo, OC_{1-5} haloalquilo, OC_{1-4} haloalquilo, OC_{1-3} haloalquilo, OC_{1-2} haloalquilo u OC_1 haloalquilo. El tiofenilo puede estar sustituido con C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El tiofenilo se puede sustituir con OC_{1-6} alquilo, por ejemplo, OC_{1-5} alquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{1-3} alquilo, OC_{1-2} alquilo u OC_1 alquilo. El tiofenilo se puede sustituir con CN. El tiofenilo puede estar sustituido con OH. El tiofenilo puede estar sustituido con C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alq-O-C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alq-O-C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alq-O-C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alq-O-C_{1-2} alquilo, o C_1 alq-O-C_1 alquilo. El tiofenilo puede estar sustituido con C(O)-NR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son preferiblemente cada uno independientemente H; C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo; o C_{3-6} cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-

$_3$ alquilo, C_{1-2} alquilo o C_1 alquilo. El tiofenilo puede estar sustituido con C(O)-C_{1-6} alquilo, por ejemplo, C(O)-C_{1-65} alquilo, C(O)-C_{1-4} alquilo, C(O)-C_{1-3} alquilo, C(O)-C_{1-2} alquilo, o C(O)-C_1 alquilo.

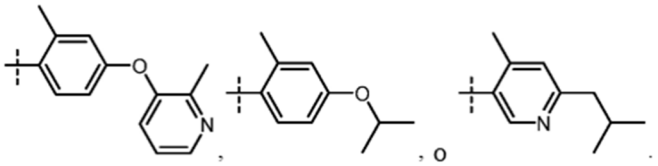
En aspectos preferidos, G es piridilo, piridizinilo o pirazinilo no sustituido o sustituido. En aquellos aspectos en los que G es piridilo, piridizinilo o pirazinilo sustituido, los sustituyentes preferidos incluyen C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo). En otros aspectos preferidos, G es C_{1-6} alquilo (por ejemplo, isopropilo).

En aspectos preferidos, G es piridilo, piridizinilo o pirazinilo sustituido o no sustituido y E es CH_2 o O. En aquellos aspectos en los que G es piridilo, piridizinilo o pirazinilo sustituido y E es CH_2 o O, los sustituyentes preferidos incluyen C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo). En otros aspectos preferidos, G es C_{1-6} alquilo (por ejemplo, isopropilo) y E es CH_2 o O.

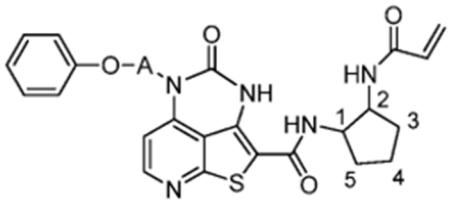
En algunos aspectos preferidos, A-E-G es:



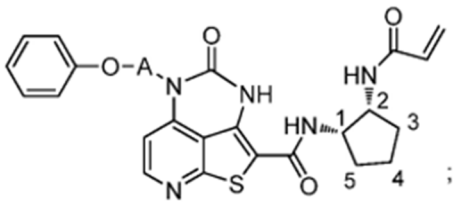
Los compuestos preferidos de la Fórmula I incluyen aquellos en los que R^1 es H; R^2 es ciclopentilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes en donde uno de los sustituyentes es NR^8-C(O)-C(R)=CR^4(R), en donde R^3, R^4 y R^5 son cada uno H; A es fenilo o piridilo, en donde el fenilo o piridilo está sustituido con CH_3E es O o un enlace; y G es fenilo o C_{1-6} alquilo. En aspectos más preferidos, R^2 está sustituido con 1 sustituyente que es NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5). En aspectos preferidos, A-E-G es



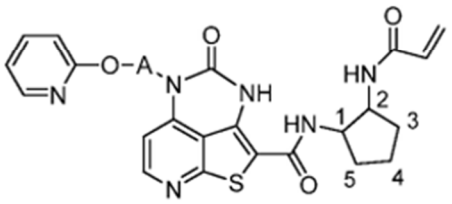
Los subgéneros preferidos de Fórmula (I) incluyen:


(I-M-1)

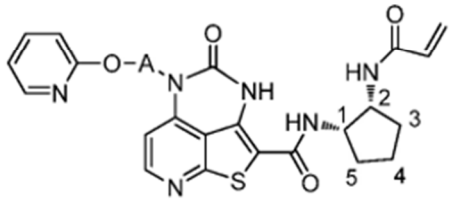
;


(I-M-2)

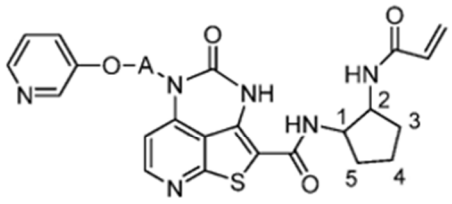
;


(I-V-1)

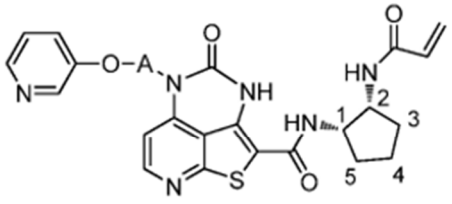
;


(I-V-2)

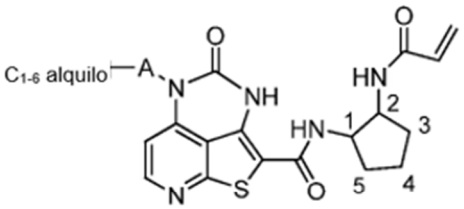
;


(I-W-1)

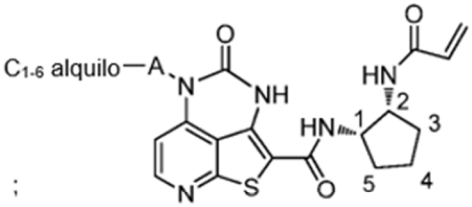
;


(I-W-2)

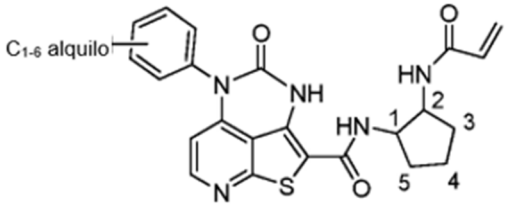
;


(I-Q-1)

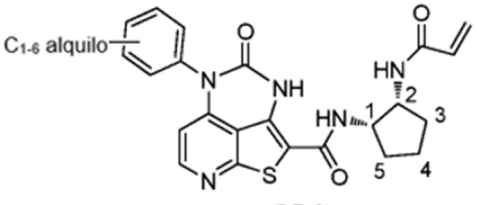
;


(I-Q-2)

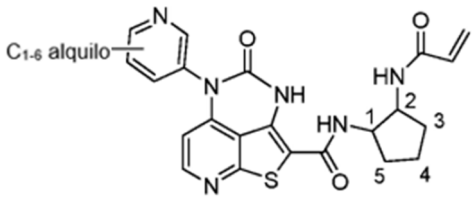
;


(I-P-1)

en donde el fenilo A no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con C_{1-6} alquilo;

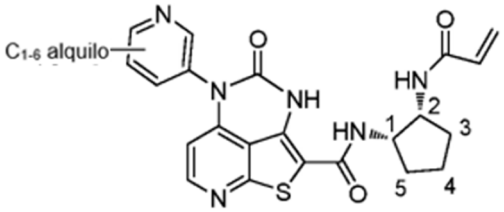

(I-P-2)

en donde el fenilo A no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con C_{1-6} alquilo;



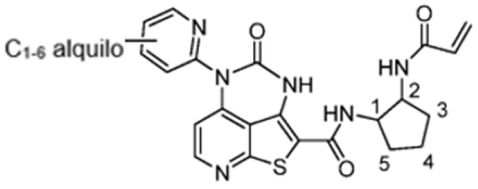
(I-T-1)

en donde el piridilo A no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con C_{1-6} alquilo;



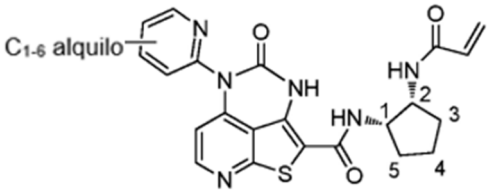
(I-T-2)

en donde el piridilo A no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con C_{1-6} alquilo;



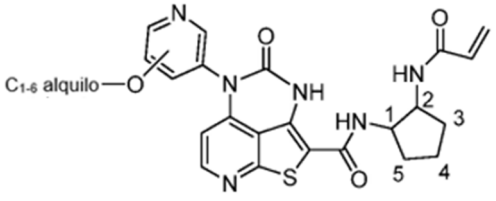
(I-U-1)

en donde el piridilo A no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con C_{1-6} alquilo;



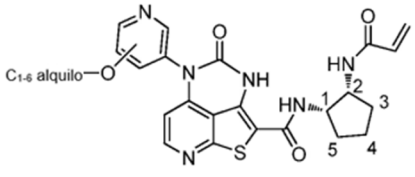
(I-U-2)

en donde el piridilo A no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con C_{1-6} alquilo;



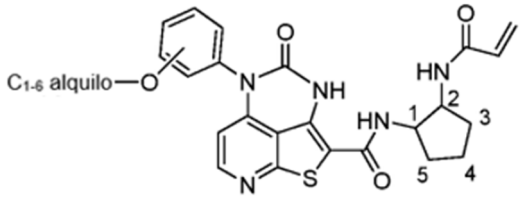
(I-X-1)

en donde el piridilo A no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con C_{1-6} alquilo;



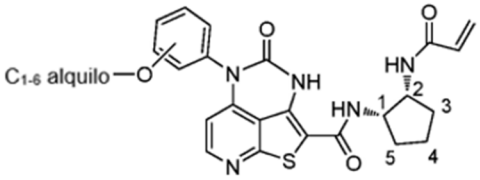
(I-XU-2)

en donde el piridilo A no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con C_{1-6} alquilo;



(I-Y-1)

en donde el fenilo A no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con C_{1-6} alquilo; y



(I-Y-2)

en donde el fenilo A no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con C_{1-6} alquilo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Acrilamdociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(Dimetilaimno)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilato)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2 carboxatmida;
N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-

carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8- triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Cianamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-thia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-ciclopentilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*,5R,7S)-3-Hidroxiadamantan-1-ilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-(2-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionatmdociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionatmdociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acetatmdociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-tri-azaacecenacetileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*R*)-2-propionatmdociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenacetileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionatmdociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetatmdociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Formamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(4-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-((F)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2 carboxatmida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,4S)-4-((F)-4-(metilamno)but-2-enatmido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2 carboxatmida;
N-((1S,4S)-4-((F)-4-Aminobut-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-Ciclopentilo-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-Ciclopentilo-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexi)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-(2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*R)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-(1S,4S)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo-4-oxo-4,5-dihihdro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R-2R)-2-(2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilatociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(1R.2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-(2-Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Acrilatociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(2-(Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1R,2S)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([1,'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-(trans-(1R,4R)-4-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
trans-N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
terc-butilo ((1*R*,3*S*)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato
terc-butilo trans-((1R,4R)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato;
N-((1-Hidroxiciclohexilo)metilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-(2-Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(4-Isopropoxi-2-metilfenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
terc-Butilo ((1S,4S)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato;
N-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopencia)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenilpiridina-2-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilpiridina-3-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3 ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8--triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(3-Cloro-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-((E)-4-(dimetilamno)but-2-enamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1R,2S)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,3*S*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenilpiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(4-isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilopiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilopiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
cis racémico N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
trans racémico N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,2RS)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentilo)-5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenacetileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(*5)-(4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipiridina-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipyrimidin-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenacetileno-2-carboxamida;
N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([2,3'-bipiridina]-4-ilo)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,2*S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilopiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([2,2'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([2,3'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([2,2'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilopiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,3*S*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentía)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-ciclobutylpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-ciclobutilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(((S)-tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,3*S*)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopencia)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacecenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamnidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamnidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R-2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacecenatileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamnidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
(S)-5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-2-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona;
(S)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo) propionamida;
(S)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acetamida;
(S)-2-(3-Aminopirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona;
(S)-2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona;
N-((1R,3R)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
(S)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo) acrilato;
(R)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo) acrilato;
(R,E)-2-Ciano-3-ciclopropilo-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida;
(S,E)-2-Ciano-3-ciclopropilo-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-N-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

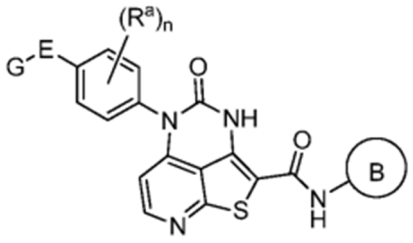
N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-ilo)ciclopropanocarboxamida;
N-Ciclohexilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-Ciclohexilo-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N1-((E)-4-(((1*S*,2*R*)-2-(5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-ilo)-4,7,10 trioxa-14-azanonadecilo)glutaramida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-oxo-1-(piridazina-3-ilo)-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-metilo-6-oxo-1-(piridazina-3-ilo)-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6'-metilo-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridina]-5'-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(pirimidina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(pirimidina-5-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-ilo)acrilamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno 2-carboxamida;
N1-((E)-4-(((1*S*,2*R*)-2-(5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-ilo)-4,7,10 trioxa-14-azanonadecilo)glutaramida; y
N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida; y
variantes isotópicas y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización adicional de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida; y
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida; y
variantes isotópicas y sus sales farmacéuticamente aceptables

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) que tiene la Fórmula (IIa):



(IIa)

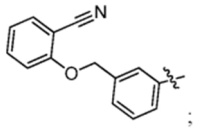
en donde

R^a se selecciona del grupo que consiste en: H, Cl y CH_3;

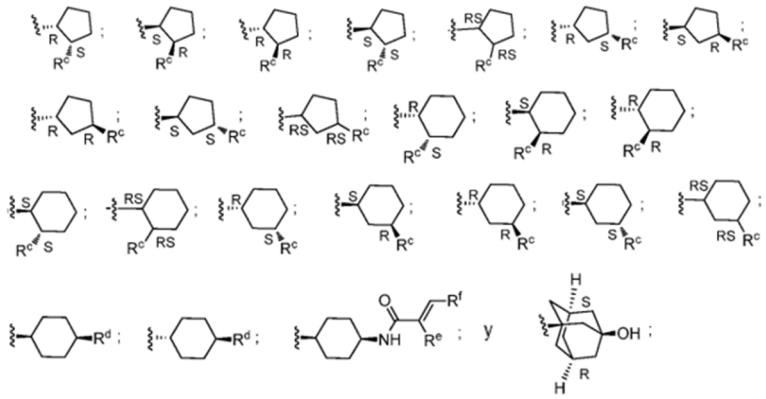
n es 0 o 1;

E es O;

G se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo, fenilo, piridilo, piridilo sustituido con CH_3, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y



El anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



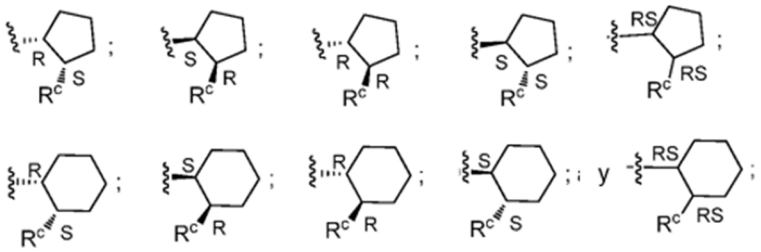
R^c se selecciona del grupo que consiste en: OH, OCH_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2$-*terc*-butilo), $NH(C=O)C_{1-3}$ alquilo, $NH(C=O)CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, y $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: OH, OCH_3, CN, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, NH(C02-terc-butilo), $NH(C=O)C_{1-3}$ alquilo, y $NH(C=O)CH=CH_2$;

R^e es H o CN; y

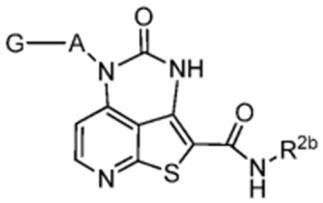
R^f se selecciona del grupo que consiste en: CH_2NH_2, $CH_2NH(CH_3)$, $CH_2N(CH_3)_2$ y ciclopropilo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) que tiene la Fórmula (IIa) en donde: R^a es H o CH_3; n es 1; E es O; G se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-3} alquilo, fenilo, piridilo y piridilo sustituido con CH_3; el anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



y R^c es $NH(C=O)CH=CH_2$.

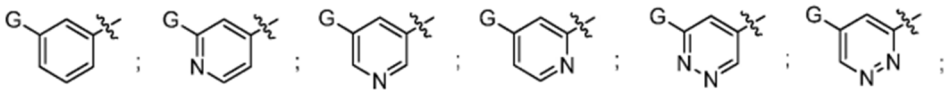
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) que tiene la Fórmula (Ib):



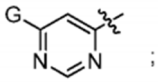
(IIb)

en donde

G-A se selecciona del grupo que consiste en:

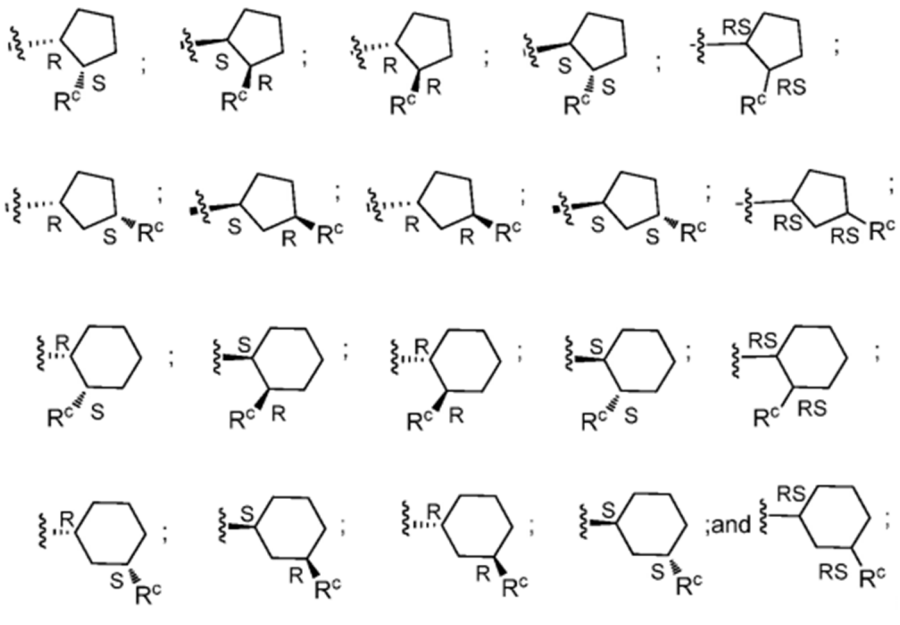


y



G se selecciona del grupo que consiste de: C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y piridilo.

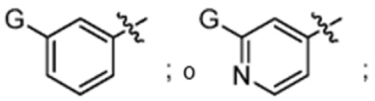
R^{2b} se selecciona a partir del grupo que consiste de:



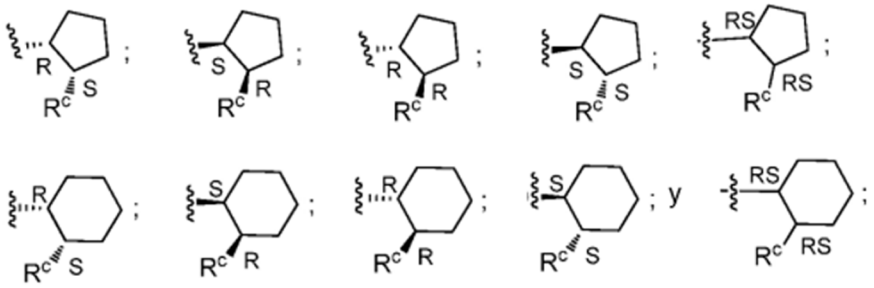
y

R^c se selecciona del grupo que consiste en: OH, OCH_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2$-terc-butilo), $NH(C=O)C_{1-3}$ alquilo, $NH(C=O)CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, y $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) que tiene la Fórmula (Ib) en donde: G-A es

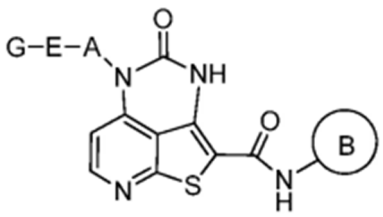


G es fenilo o piridilo; R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en:



y R^c es $NH(C=O)CH=CH_2$.

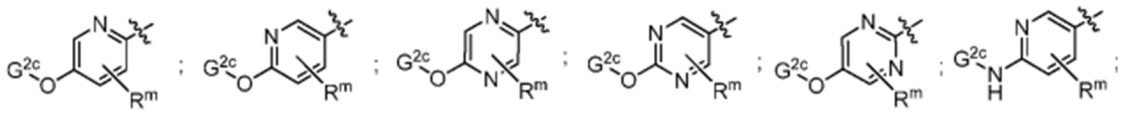
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) que tiene la Fórmula (IIc):



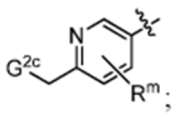
(IIc)

en donde

G-E-A se selecciona del grupo que consiste en:

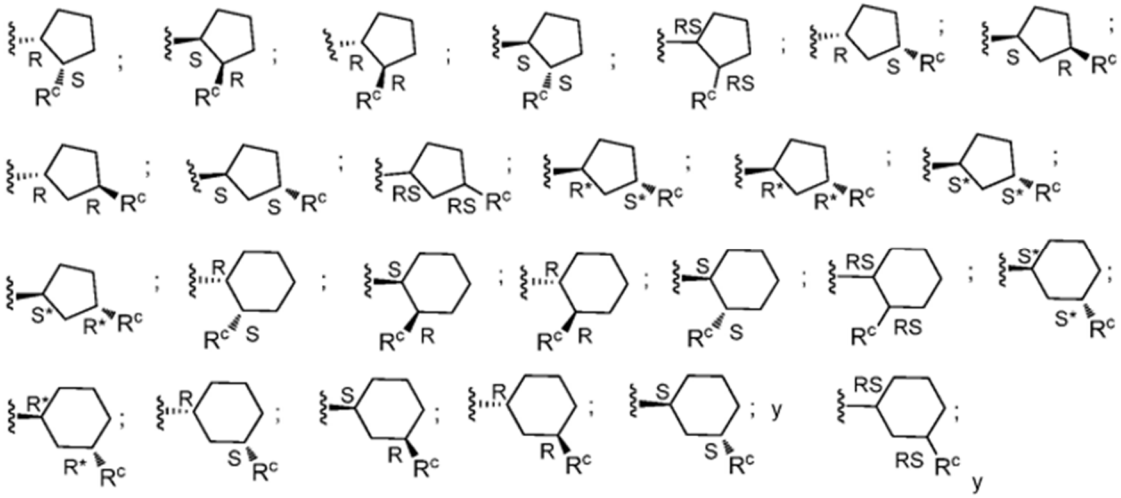


y



donde G^{2c} se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo, fenilo, pirimidinilo, piridilo, piridilo sustituido con CH_3 y C_{3-6} cicloalquilo; y R^m es H o CH_3;

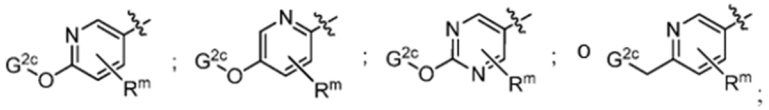
El anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



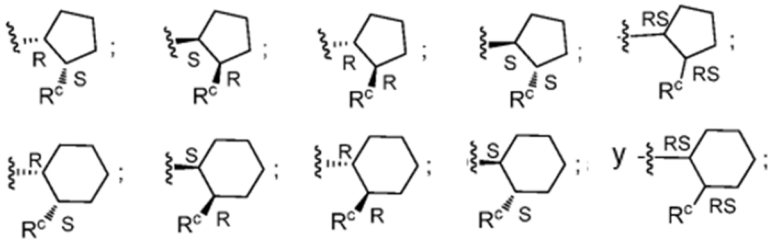
R^c se selecciona del grupo que consiste en: OH, OCH_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2$-terc-butilo), $NH(C=O)C_{1-3}$ alquilo, $NH(C=O)CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, y $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) que tiene la Fórmula (IIc) en donde:

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) que tiene la Fórmula (IIc): en donde G-E-A es



G^{2c} es C_{1-6}alquilo, fenilo o piridilo; R^m es H o CH_3; El anillo B es



y Rc es $NH(C=O)CH=CH_2$.

La divulgación también se refiere a métodos para usar los compuestos descritos en el presente documento para tratar sujetos diagnosticados o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada por la tirosina quinasa de Bruton. Estos métodos se logran administrando al sujeto un compuesto de la divulgación en una cantidad suficiente para inhibir la tirosina quinasa de Bruton.

En un aspecto adicional, se proporcionan en el presente documento métodos para inhibir la tirosina quinasa de Bruton en un sujeto que necesita tratamiento administrando al sujeto una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). Algunos aspectos de la divulgación están dirigidos a métodos para tratar a un sujeto que padece una enfermedad autoinmune mediante la administración al sujeto de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). En algunos aspectos, la enfermedad autoinmune es, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain Barré, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono mioclónico, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, Síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune cálida, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behget, fatiga crónica,

disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia o vulvodinia. Cuando se usa para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar como agentes únicos. Alternativamente, cuando se usa para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en combinación con otros agentes conocidos por ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Otras realizaciones de la divulgación están dirigidas a métodos para tratar a un sujeto que padece una afección heteroinmune administrando al sujeto una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). En algunos aspectos, la afección o enfermedad heteroinmune es, por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica. Cuando se usa para el tratamiento de una afección heteroinmune, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar como agentes únicos. Alternativamente, cuando se usa para el tratamiento de una afección heteroinmune, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en combinación con otros agentes conocidos por ser útiles para el tratamiento de enfermedades heteroinmunes.

Otras realizaciones de la divulgación están dirigidas a métodos para tratar a un sujeto que padece una enfermedad inflamatoria administrando al sujeto una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). En ciertas realizaciones, la enfermedad inflamatoria es, por ejemplo, asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis., epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, pneumonitis, pneumonia, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, tonsilitis, uveitis, vaginitis, vasculitis o vulvitis. Cuando se usa para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar como agentes únicos. Alternativamente, cuando se usa para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en combinación con otros agentes que se sabe que son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Otras realizaciones de la divulgación están dirigidas a métodos para tratar a un sujeto que padece cáncer mediante la administración al sujeto de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B, por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, plasma mieloma de células, plasmacitoma, linfoma de células B de la zona marginal extranodal, linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de derrame primario, linfoma de Burkitt/leucemia o granulomatosis linfomatoide. Los cánceres que son particularmente adecuados para ser tratados con los compuestos de la divulgación incluyen el linfoma de células del manto y la leucemia linfocítica crónica y macroglobulinemia, así como el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, donde el sujeto padece un cáncer, se administra un agente anticancerígeno al sujeto además de uno de los compuestos mencionados anteriormente. En una realización, el agente anticancerígeno es un inhibidor de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002. Cuando se usa para el tratamiento del cáncer, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar como agentes únicos. Alternativamente, cuando se usa para el tratamiento del cáncer, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en combinación con otros agentes que se sabe que son útiles para el tratamiento del cáncer.

Otras realizaciones de la divulgación están dirigidas a métodos para tratar a un sujeto que padece un trastorno tromboembólico administrando al sujeto una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). En otras realizaciones, el trastorno tromboembólico es, por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, reestenosis después de angioplastia, reoclusión después de derivación aortocoronaria, reestenosis después de derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda. Cuando se usan para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar como agentes únicos. Alternativamente, cuando se usa para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en combinación con otros agentes que se sabe que son útiles para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

Otras realizaciones de la divulgación están dirigidas a métodos para tratar a un sujeto que padece una enfermedad respiratoria mediante la administración al sujeto de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). En algunos aspectos, la enfermedad respiratoria es el asma. En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria incluye, pero no se limita a, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de inicio infantil, asma de inicio en adultos, asma con variantes de tos, asma ocupacional, asma resistente a los esteroides, asma estacional. Cuando se usa para el

tratamiento de una enfermedad respiratoria, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar como agentes únicos. Alternativamente, cuando se usa para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en combinación con otros agentes que se sabe que son útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Se describen métodos para prevenir la artritis reumatoide y la osteoartritis comprenden administrar al sujeto, al menos una vez, una cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). Cuando se usan para el tratamiento de la artritis reumatoide o la osteoartritis, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar como agentes únicos. Alternativamente, cuando se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide o la osteoartritis, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en combinación con otros agentes que se sabe que son útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide u osteoartritis.

Se describen métodos para tratar respuestas inflamatorias de la piel que comprenden administrar al sujeto, al menos una vez, una cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). Dichas respuestas inflamatorias de la piel incluyen, a modo de ejemplo, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea y cicatrización. En otro aspecto, hay métodos para reducir las lesiones psoriásicas en la piel, articulaciones u otros tejidos u órganos, que comprenden administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I). Cuando se usa para el tratamiento de estas afecciones, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar como agentes únicos. Alternativamente, cuando se usa para el tratamiento de estas afecciones, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en combinación con otros agentes que se sabe que son útiles para el tratamiento de estas afecciones.

En aspectos preferidos, los compuestos de la descripción se pueden usar para tratar la artritis reumatoide.

Los compuestos de la divulgación también se pueden usar para tratar el lupus eritematoso sistémico.

Los compuestos de la divulgación también se pueden usar para tratar trastornos de pénfigo y trastornos de penfigoide.

En algunos aspectos, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en combinación con un inhibidor de CYP 3A4, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

En los métodos de tratamiento de acuerdo con la divulgación, se administra una cantidad eficaz de un agente farmacéutico de acuerdo con la divulgación a un sujeto que padece o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección de este tipo. Una "cantidad efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para lograr generalmente el beneficio terapéutico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis efectivas de los compuestos de la presente divulgación pueden determinarse mediante métodos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

Además, los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los ingredientes activos adicionales pueden coadministrarse por separado con un compuesto de la divulgación o incluirse con dicho agente en una composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, al incluir en la combinación un compuesto que potencia la potencia o efectividad de un agente activo de acuerdo con la divulgación), disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida del agente activo de acuerdo con la divulgación.

Los compuestos de la divulgación se usan, solos o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la divulgación. Una composición farmacéutica de la divulgación comprende: (a) una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la divulgación; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos pueden prepararse usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de composición conocidas o que estén disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones pueden administrarse en los métodos de la invención por una ruta de suministro adecuada, por ejemplo, vía oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

La preparación puede estar en forma de tabletas, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

Para la administración oral, los compuestos de la divulgación pueden proporcionarse en forma de tabletas o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos pueden formularse para producir una dosis de, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Por ejemplo, una dosis diaria total de aproximadamente 5 mg a 5 g diarios se puede lograr dosificando una, dos, tres o cuatro veces al día.

Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la divulgación mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el almidón glicolato de sodio, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina duras, los compuestos de la divulgación pueden mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el compuesto de la divulgación con agua, un aceite tal como aceite de maní o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, metilo o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes.

Los agentes activos de esta divulgación también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo rutas intravenosas, intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, los compuestos de la divulgación pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitarias, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples, como viales de los que se puede extraer la dosis adecuada, o en forma sólida o preconcentrado que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 pg/kg/minuto de compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días.

Para la administración tópica, los compuestos pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% del fármaco al vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de la divulgación puede utilizar una formulación de parche para afectar el suministro transdérmico.

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse alternativamente en métodos de esta divulgación por inhalación, por vía nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que también contiene un vehículo adecuado.

Los compuestos ejemplares útiles en los métodos de la descripción se describirán ahora por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente para que los sustituyentes deseados en última instancia se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definieron anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las reacciones pueden realizarse entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden realizarse en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

Los compuestos de la divulgación pueden prepararse usando el conocimiento de un experto en la técnica en combinación con la presente divulgación. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas y ejemplos.

Abreviaturas

Tabla 3. Las abreviaturas y acrónimos utilizados en este documento incluyen lo siguiente.

Tabla 3.

Término	**Acrónimo / Abreviatura**
Acetonitrilo	ACN, MeCN
terc-Butilcarbamoilo	BOC
Dicarbonato de di-terc-butilo	$(BOC)_2O$
Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio	BOP
1,1'-carbonildiimidazol	CDI
Tierra de diatomeas	CELITE® 545,
(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-hexafluorofosfato de carbenio	COMU®
1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno	DBU
Cloruro de metileno, diclorometano	DCM
Azodiformato de diisopropilo	DIAD
N,N-diisopropiletilamina	DIPEA, DIEA, base de Hunig
N,N-Dimetilformamida	DMF
4-Dimetilaminopiridina	DMAP
Dimetilsulfóxido	DMSO
Deutero-dimetilo sulfóxido	DMSO-d_6
Difenilfosfino ferroceno	dppf
Bis[(2-difenilfosfino)fenilo] éter	DPEphos
Di-*terc*-butilfosfino ferroceno	dtbpf
1-Etilo-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida	EDCI, EDC, EDAC
Ionización por electroaspersión	ESI
Acetato de etilo	EtOAc, o EA, o AcOEt
Etanol	EtOH
Cromatografía en columna flash	FCC
2-(1H-9-Azobenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametilaminio	HATU
Ácido acético	HOAc, AcOH
1-Hidroxi-7-azabenzotriazol	HOAT, HOAt
1-Hidroxi-benzotriazol	HOBt
Cromatografía líquida de alta presión	HPLC
Alcohol isopropílico	IPA
Deterometanoles	MeOD-d_4
Metanol	MeOH
Cloruro de metanosulfonilo	MsCl
Metilo terc-butilo éter	MTBE
Metóxido de sodio	NaOMe
Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)	$Pd(PPh_3)_4$
Acetato de paladio (II)	$Pd(OAc)_2$
[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)	$Pd(dppf)Cl_2$
Dicloruro de paladio (II) Bis(trifenilfosfina), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)	$PdCl_2(PPh_3)_2$
Trifenilfosfina	PPh_3
Precipitado	ppt
Ácido p-toluenosulfónico	*p*-TsOH, PTSA
(benzotriazol-1-ilo-hexafluorofosfato de oxitripirrolidinofosfonio)	PyBOP
Bromotripirrolidinofosfoniohexafluorofosfato	PyBrOP®
Temperatura ambiente	ta
Cromatografía de fluidos supercríticos	SFC
Cloruro de tionilo	$SOCl_2$

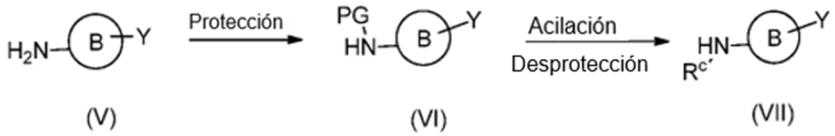
(Continuación)

Término	Acrónimo / Abreviatura
Fluoruro de tetrabutilamonio	TBAF
terc-Butilo(cloro)dimetilsilano	TBSCl
Trietilamina	TEA
Ácido trifluoroacético	TFA
Anhídrido trifluoroacético	TFAA
Tetrahidrofurano	THF
Cromatografía de capa fina	TLC

EJEMPLOS PREPARATIVOS

Los compuestos ejemplares útiles en los métodos de la invención se describirán ahora por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos a seguir.

ESQUEMA 1

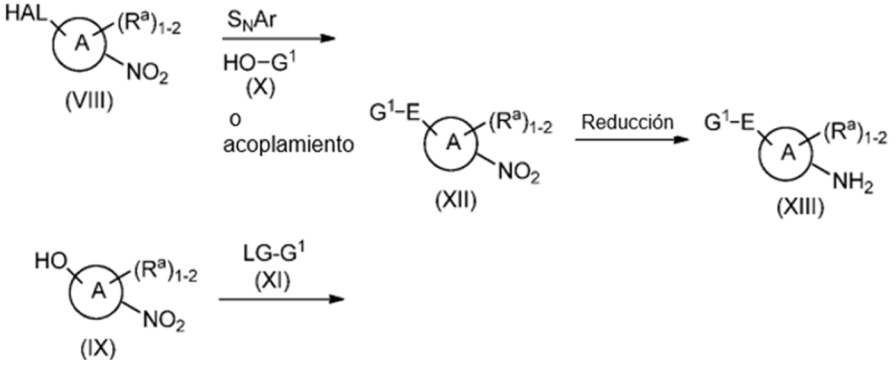


Según el ESQUEMA 1, un compuesto de fórmula (VI), donde el anillo B es un C_{5-6} cicloalquilo, Y es OH o NH_2, y PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado como BOC, está disponible comercialmente o es sintéticamente accesible empleando condiciones conocidas por un experto en la técnica, a partir de un compuesto de fórmula (V). Acilación de un compuesto de fórmula (VI), donde Y es NH_2, con un agente acilante adecuado como los anhídridos y haluros de ácidos carboxílicos como el anhídrido acético, el anhídrido propiónico, el cloruro de prop-2-enoilo, el C_{1-6} alquilo (C=O)Cl, y similares, en presencia de una base adecuada como TEA, DIPEA y similares, con o sin la presencia de un reactivo como DMAP, en un solvente adecuado como THF, DCM y similares, a temperaturas que oscilan entre 0ºC y 25ºC, durante un período de 2 a 6 h, para proporcionar un compuesto donde Y es NH_2, y R^c es $(C=O)CH=CH_2$, y $(C=O)C_{1-6}$ alquilo. En los casos en que el compuesto de amina tiene un grupo protector (PG) de terc-butilcarbamato (BOC), la eliminación del grupo protector (PG) de terc-butilcarbamato (BOC) se lleva a cabo utilizando un ácido como HCl, TFA, ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente como MeOH, dioxano o DCM. En una realización preferida, la desprotección se logra con HCl/MeOH o TFA/DCM.

Un compuesto de fórmula (VI), donde el anillo B es un C_{5-6} cicloalquilo, e Y es NH_2, se prepara a partir de un compuesto de fórmula (VI), donde el anillo B es un C_{5-6} cicloalquilo, e Y es OH en condiciones de Mitsonobu. En dos pasos, la reacción de un compuesto de fórmula (VI), donde Y es OH, con trifenilfosfano, DIAD y ftalimida, seguido de hidrazinolisis con hidrato de hidrazina en un disolvente como EtOH, proporciona un compuesto de fórmula (VI), donde el anillo B es un C_{5-6} cicloalquilo, PG es BOC e Y es NH_2.

Un compuesto de fórmula (VI), donde el anillo B es un C_{5-6} cicloalquilo, PG es BOC e Y es CO_2H, se hace reaccionar con difenilfosforazidato (DPPA), fenilmetanol y una base como TEA, en un disolvente como tolueno, a una temperatura de aproximadamente 100°C, durante un período de 18-24 h, para proporcionar un compuesto (VI) donde PG es BOC e Y es NH-(C=O)OCH_2fenilo. La desprotección de CBz, en condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, hidrogenación usando (H_2, 30 psi) usando $Pd(OH)_2$, proporciona un compuesto de fórmula (VI), donde PG es BOC, e Y es NH_2.

ESQUEMA 2



Según el ESQUEMA 2, un compuesto de fórmula (VIII) sintéticamente accesible o disponible comercialmente, donde A es fenilo, o un anillo heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos miembros de nitrógeno, HAL es Br o F, y R^a es independientemente H, halo, y CH_3, se hace reaccionar en una reacción de sustitución nucleófila aromática con un alcohol de fórmula G^1-OH (X) comercialmente disponible o sintéticamente accesible, donde G^1 es fenilo, C_{3-6} cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, una base adecuada como NaH, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, K_2CO_3, Cs_2CO_3 y similares, en un solvente adecuado como DMF, DMA, THF, dioxano y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XII), donde E es O.

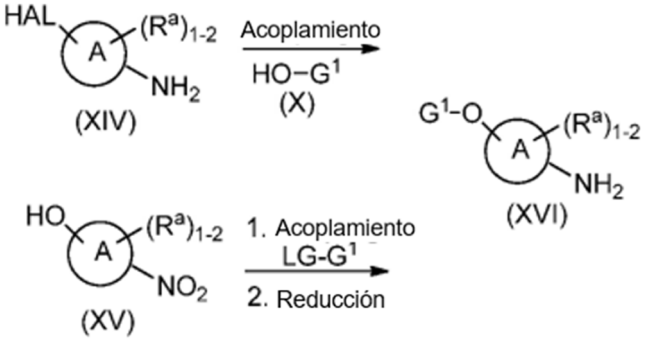
En un método alternativo, se prepara un compuesto de fórmula (XII), donde E es O, a partir de un compuesto de fórmula (VIII), donde HAL es F y R^a es OH, en una reacción de acoplamiento. Por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un ácido o éster arilo o heteroarilo borónico comercialmente disponible o sintéticamente accesible como el ácido fenilo borónico, un catalizador metálico como el acetato de cobre (II), una base como la trimetilamina, en un solvente tal como DCM, y similares, durante un período de aproximadamente 16 h, proporcionan un compuesto de fórmula (XII) donde R^a es F y E es O.

Un compuesto de fórmula (IX), donde R^a es C_{1-6} alquilo, se hace reaccionar con un compuesto comercialmente disponible o sintéticamente accesible de fórmula LG-G^1 (XI), donde LG es un grupo saliente como Cl, Br, I o metanosulfonato, y G^1 es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o C_{3-6} heterocicloalquilo, una base adecuada como NaH, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, K_2CO_3, Cs_2CO_3 y similares, en un disolvente adecuado como DMF, DMA, THF, dioxano y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XII), donde E es O, y G^1 es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o C_{3-6} heterocicloalquilo.

Un compuesto de fórmula (XII), donde el anillo A es piridilo, E es N-PG y G^1 es C_{1-6} alquilo, se prepara a partir de un compuesto de fórmula (VII), donde HAL es Cl y R^a es C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, 2-cloro-4-metilo-5-nitropiridina se hace reaccionar con una amina como la propan-2-amina, seguido de la reacción con DMAP, dicarbonato de di-terc-butilo, en un disolvente como el THF, para proporcionar un compuesto de fórmula (XII), donde el anillo A es piridilo, E es N, sustituido con un grupo protector (BOC), y G^1 es C_{1-6} alquilo.

Reducción del resto nitro de un compuesto de fórmula (XII), donde E es O o N-PG, G^1 es fenilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, piridilo, empleando condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, la reducción con hierro (Fe), en un disolvente como EtOH/agua, en presencia de NH_4Cl o HCl concentrado, a temperaturas que oscilan entre 0ºC y 25ºC, durante un período de 2 a 6 h, proporciona la anilina correspondiente de fórmula (XIII). La reducción de un compuesto nitro de fórmula (VII) también se consigue usando condiciones de hidrogenación, por ejemplo, reacción con un catalizador de paladio tal como Pd/C, $Pd(OH)_2$, Pt/C y similares, en un disolvente adecuado tal como THF, MeOH, EtOAc, o una mezcla de los mismos, en presencia de H_2 (por ejemplo a presión atmosférica o de 30 a 50 PSI), a temperaturas que varían de ta a 50ºC, para proporcionar un compuesto de amina de fórmula (XIII) La reducción de un compuesto nitro de fórmula (XII) también se logra empleando Zn, cloruro de amonio, en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes como acetona/agua, a una temperatura que varía de 0ºC a ta, durante un período de aproximadamente 2-6 h, para proporcionar un compuesto de amina de fórmula (XIII).

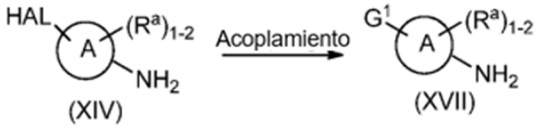
ESQUEMA 3



Según el ESQUEMA 3, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIV), donde el anillo A es un fenilo o heteroarilo adecuadamente sustituido que contiene 1-2 miembros de nitrógeno, y HAL es I, Cl o Br, y R^a es C_{1-6} alquilo. en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por cobre con un compuesto de fórmula G^1-OH, donde G^1 es fenilo o heteroarilo que contiene 1-2 miembros de nitrógeno. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XV) como 2-cloro-4-metilpirimidina-5-amina, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (X), como fenol, un catalizador de cobre como Cu, CuI y el como *N,N*-dimetilglicina, una base como K_2CO_3, Cs_2CO_3 y similares, en un disolvente adecuado como dioxano, DMSO y similares, a una temperatura de aproximadamente 90°C, durante un período de 1 a 3 días, proporciona 4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-amina. En un método alternativo, las reacciones de acoplamiento se realizan en ausencia de un catalizador, empleando microondas o calentamiento convencional, con una base tal como K_2CO_3, en un disolvente tal como DMSO.

También se prepara un compuesto de fórmula (XVI) a partir de un compuesto de fórmula (IX) en dos pasos. En un primer paso, el acoplamiento con un compuesto de fórmula (IX), donde el anillo A es fenilo, o un anillo heteroarilo que contiene 1-2 miembros de nitrógeno, R^a es C_{1-6} alquilo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula LG-G^1, donde LG es Cl, y G^1 es C_{1-6} alquilo, o un anillo heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 a 2 miembros de nitrógeno como se describió previamente. En un segundo paso, la reducción del resto nitro empleando condiciones conocidas por un experto en la materia proporciona un compuesto de fórmula (XVI).

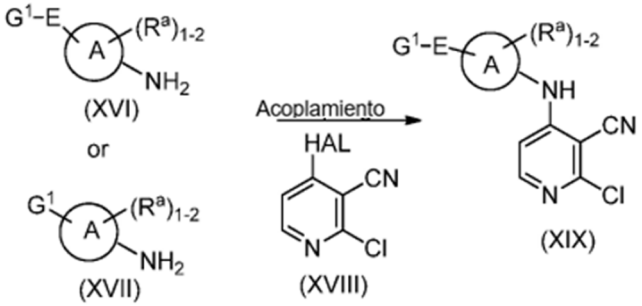
ESQUEMA 4



Según el ESQUEMA 4, un compuesto de haluro de arilo de fórmula (XIV), donde el anillo A es fenilo, o un anillo heteroarilo que contiene 1-2 miembros de nitrógeno, HAL es Cl, Br y R^a es H o C_{1-6} alquilo, se somete a un reacción catalizada de acoplamiento cruzado de metal de transición tal como las reacciones de Suzuki, Negishi y Grignard. Por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un ácido o éster de alquilo o arilo borónico comercialmente disponible o sintéticamente accesible, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$ y similares, una base como Cs_2CO_3, K_2CO_3, Na_2CO_3 y similares, en un disolvente adecuado como ACN, THF, MeOH, EtOH, tolueno, dioxano, agua, o una mezcla de los mismos, empleando calentamiento convencional o por microondas, a temperaturas que varían de 80°C a 120°C, durante un período de 12 a 24 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII), donde G^1 es C_{1-6} alquilo o fenilo.

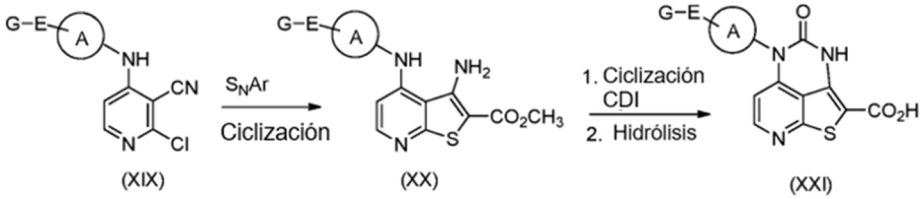
De manera similar, se hace reaccionar un compuesto de haluro de arilo y haluro de arilo de fórmula (XIV), donde el anillo A es fenilo, o un anillo heteroarilo que contiene 1-2 miembros de nitrógeno, HAL es Cl, Br y R^a es H o C_{1-6} alquilo con un reactivo de Grignard como el cloruro de isopropilmagnesio, o un reactivo de organocinc como el bromuro de isobutilcinc (II), bromuro de ciclobutilcinc (II) y similares, en presencia de un catalizador de paladio como $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, $Pd(dppf)_2Cl_2$, y similares, en un disolvente adecuado tal como THF, a temperaturas que varían de -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII), donde G^1 es C_{1-6} alquilo.

ESQUEMA 5



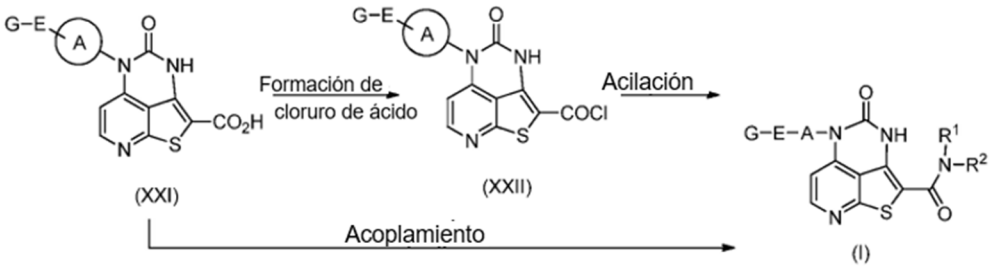
Según el ESQUEMA 5, los haluros de arilo de fórmula (XVIII), donde HAL es I, Cl o Br, se someten a una arilación catalizada por paladio con un compuesto de fórmula (XVI) o (XVII), donde G^1 es fenilo y C_{3-6} cicloalquilo, R^a es H o C_{1-6} alquilo, en presencia de un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ y similares, un ligando como Xantphos, S-Phos, BINAP, DPEPhos, una base adecuada tal como NaOtBu, Cs_2CO_3, K_3PO_4 y similares, en un disolvente adecuado tal como ACN, THF, tolueno, dioxano y similares, empleando calentamiento convencional o por microondas, a temperaturas que varían de 60 a 120ºC, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX), donde E es un enlace u O.

ESQUEMA 6



De acuerdo con el ESQUEMA 6, un compuesto de nitrilo de fórmula (XIX) se hace reaccionar en una reacción de sustitución aromática nucleofílica con tioacetato de etilo, en condiciones básicas, seguido de cierre del anillo, para proporcionar un compuesto de tienopiridina-carboxilato de fórmula (XX). Un compuesto de fórmula (XXI) se prepara en dos pasos a partir de un compuesto de fórmula (XX). En un primer paso, reacción de un compuesto de fórmula (XX) con CDI; en disolvente adecuado tal como 1, dioxano y similares; a temperatura de reflujo; por un período de 12 a 24 h. En un segundo paso, la hidrólisis del resto éster, con una base adecuada como NaOH, LiOH y similares, en un solvente como MeOH y similares, a temperaturas que varían de ta a 50°C, durante un período de 12 a 24 h, proporciona un compuesto ácido de fórmula (XXI).

ESQUEMA 7



Según el ESQUEMA 7, un compuesto ácido de fórmula (XXI), como se describe anteriormente, se convierte primero en un compuesto de cloruro ácido de fórmula (XXII). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXI) se trata con un agente clorante tal como cloruro de tionilo y similares; en un solvente tal como tolueno, y similares, para formar un compuesto de fórmula (XXII).

Las reacciones de acoplamiento se logran mediante técnicas convencionales de formación de enlaces amida que son bien conocidas por un experto en la técnica como se representa en el ESQUEMA 5. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXI) de haluro de acilo (por ejemplo, cloruro) se hace reaccionar con (1*S*,3*R*,5R,7S)-3-aminoadamantan-1-ol, o una amina de fórmula (V), (VI) o (VII) en presencia de un exceso de una amina terciaria, como TEA, piridina y similares, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado tal como DMAP, en un disolvente adecuado tal como DCM o THF, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I). Se utiliza una variedad de otras metodologías de acoplamiento de aminoácidos para acoplar los compuestos de fórmula (XXI). Reacción de una amina comercialmente disponible o sintéticamente accesible de fórmula (V), (VI) o (VII); con un ácido de fórmula (XXI) adecuadamente sustituido en condiciones de formación de enlaces amida proporciona un compuesto de Fórmula (I). En una realización preferida, un compuesto de fórmula (V), (VI) o (VII), como una base libre o como una sal ácida, se hace reaccionar con un compuesto ácido de fórmula (XXI), en presencia de un agente deshidratante tal como HOBt/EDAC, HATU, HOAT, T3P® y similares; una base adecuadamente seleccionada como DIPEA, TEA y similares; en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, tal como tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo, DMF, THF, cloruro de metileno y similares; para proporcionar un compuesto de Fórmula (I). En una realización particularmente preferida, el agente deshidratante es HATU y la base es TEA o DIPEA. En los casos en que el compuesto de amina de fórmula (V), (VI) o (VII) tiene un grupo protector de terc-butilcarbamato (BOC), se logra la eliminación del grupo protector de terc-butilcarbamato (BOC). mediante el uso de un ácido como HCl, TFA, ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente como MeOH, dioxano o DCM. En una realización preferida, la desprotección se logra con HCl/MeOH o TFA/DCM.

Un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con NH_2, se hace reaccionar bajo condiciones de aminación reductora con un aldehído adecuado como formaldehído, paraformaldehído, un agente reductor como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, y similares, en un disolvente adecuado tal como DCM, MeOH, THF y similares, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con $N(CH_3)_2$. En un método alternativo, un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con NH_2, se hace reaccionar en una síntesis de dos pasos, con paraformaldehído, para formar la imina en un primer paso, seguido de hidrogenación con H_2 y Pd/C para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con $NH(CH_3)$.

Un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con NH_2, se hace reaccionar con un agente acilante tal como los anhídridos y haluros de ácidos carboxílicos tales como anhídrido acético, prop-2-enoílo prop-2-enoato, propiónico anhídrido, C_{1-6} alquilo (C=O)Cl y similares, en las condiciones descritas previamente, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con $NH(C=O)C_{1-3}$ alquilo, y $NH(C=O)CH=CH_2$.

Un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con NH_2 se hace reaccionar con un ácido adecuado tal como ácido 2-(dimetilamino)acético, Boc-sarcosina, ácido 2-(terc butoxicarbonilamino)acético, ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico, ácido acrílico y similares, en condiciones de formación de enlaces amida, condiciones descritas previamente para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo

sustituido con $NH(C=O)CH_2NH_2$; $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$; y $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$. Una etapa de desprotección, que emplea las condiciones descritas previamente, se emplea cuando corresponde.

Un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con NH_2 se hace reaccionar con un reactivo de N-cianato como BrCN, una base como TEA, en un disolvente como DCM, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con NH-CN.

Un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con $NH(CH_3)$ se forma en dos pasos a partir de un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con OH. En un primer paso, oxidación con un agente oxidante tal como periodinano Dess-Martin y similares, en un disolvente adecuado tal como DCM, durante un período de aproximadamente 16 h. En un segundo paso, la reacción del compuesto ceto en condiciones de aminación reductora descritas previamente, proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con $NH(CH_3)$.

Un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con $NH(CH_3)$ puede formarse en dos pasos a partir de un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con OH. En un primer paso, la conversión del OH al 4-metilbencenosulfonato, por reacción con una base adecuada tal como DIEA, cloruro de 4-metilbencenosulfonilo, en un disolvente adecuado tal como DCM puede proporcionar el 4-metilbencenosulfonato. La reacción posterior con una amina adecuada tal como metilamina y similares, puede proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es C_{5-6} cicloalquilo sustituido con $NH(CH_3)$.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden convertirse en sus sales correspondientes usando métodos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, una amina de Fórmula (I) se trata con ácido trifluoroacético, HCl o ácido cítrico en un disolvente como Et20, CH_2Cl_2, THF, MeOH, cloroformo o isopropanol para proporcionar la forma de sal correspondiente. Alternativamente, se obtienen ácido trifluoroacético o sales de ácido fórmico como resultado de las condiciones de purificación por HPLC de fase inversa. Las formas cristalinas de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener en forma cristalina por recristalización a partir de disolventes polares (incluidas mezclas de disolventes polares y mezclas acuosas de disolventes polares) o de disolventes no polares (incluidas mezclas de compuestos no polares solventes).

Cuando los compuestos según esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente se pueden obtener como formas individuales, tales como enantiómeros individuales, por síntesis específica de forma o por resolución. Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas anteriores pueden obtenerse alternativamente como mezclas de diversas formas, tales como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1). Cuando se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, los enantiómeros individuales pueden aislarse utilizando métodos de separación convencionales conocidos por un experto en la materia, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diastereoméricas, derivatización en aductos diastereoméricos, biotransformación o enzimática. transformación. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, según corresponda, los isómeros individuales pueden separarse usando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y diversas realizaciones preferidas.

EJEMPLOS

Al obtener los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", generalmente se secaron sobre un agente de secado tal como Na_2SO_4 o $MgSO_4$. Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador rotatorio a presión reducida. Las reacciones en condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un iniciador Biotage o en un instrumento CEM (Reactor de microondas) Discover.

La cromatografía en gel de sílice en fase normal (FCC) se realizó en gel de sílice (SiO_2) usando cartuchos preenvasados.

La cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento en fase inversa (RP HPLC) se realizó en:

Un Agilent HPLC con una columna Xterra Prep RP18 (5 µM, 30 x 100 o 50 x 150 mm) o una columna XBridge

C18 OBD (5 µM, 30 x 100 o 50 x 150 mm), y una fase móvil de 5% de ACN en 20 mM de NH_4OH se mantuvo durante 2 minutos, luego un gradiente de 5-99% de ACN durante 15 minutos, luego se mantuvo al 99% de ACN durante 5 minutos, con una velocidad de flujo de 40 u 80 ml/min.

o

Se mantuvo una Shimadzu LC-8A Series HPLC con una columna Inertsil ODS-3 (3 µM, 30 x 100 mm, T = 45ºC), fase móvil de 5% de ACN en H_2O (ambas con 0,05% de TFA) durante 1 minuto, luego un gradiente de 5-99% de ACN durante 6 min, luego se mantuvo a 99% de ACN durante 3 min, con un caudal de 80 ml/min.

o

Se mantuvo una Shimadzu LC-8A Series HPLC con una columna Xbridge C18 OBD (5 µM, 50 x 100 mm), fase móvil de 5% de ACN en H_2O (ambas con 0,05% de TFA) durante 1 minuto, luego un gradiente de 5-99% de ACN durante 14 min, luego se mantuvo al 99% de ACN durante 10 min, con un caudal de 80 ml/min.

o

Una HPLC Gilson con una columna XBridge C18 (5 µM, 100 x 50 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en NH_4OH 20 mM durante 10 minutos y luego mantener a 99 ACN durante 2 minutos, a una velocidad de flujo de 80 ml/min.

Las pruebas de control de calidad incluyen pureza de identidad, química y radioquímica por HPLC usando una columna XBridge C18 (5 µM, 4,6 x 250 mm) eluida con una mezcla de metanol/acetato de amonio 5 mM, 65/35, v/v a una velocidad de flujo de 1 ml/min equipado con detección de rayos UV (280 nm) y gamma en serie.

La cromatografía líquida de alto rendimiento de fluido supercrítico preparativo (SFC) se realizó en un sistema SFC preparativo de Jasco, un sistema APS 1010 de instrumentos de Berger o un SFC-PICLAB-PREP 200 (SOLUCIÓN PIC, Avignon, Francia). Las separaciones se realizaron a 100-150 bar con un caudal que oscila entre 40-60 ml/min. La columna se calentó a 35-40°C.

Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en un Agilent serie 1100 MSD usando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calculada) corresponde a la masa exacta.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros modelo DRX de Bruker. Las definiciones de multiplicidad son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho. Se entenderá que para los compuestos que comprenden un protón intercambiable, dicho protón puede o no ser visible en un espectro de RMN dependiendo de la elección del disolvente utilizado para ejecutar el espectro de RMN y la concentración del compuesto en la solución.

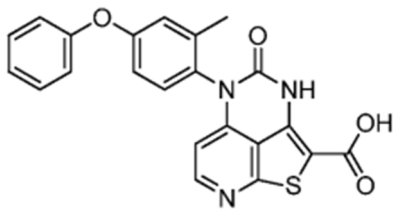
Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Name Version 10.01 (Advanced Chemistry).

Los compuestos designados como *R o *S son compuestos enantiopuros donde no se determinó la configuración absoluta.

MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1. Los atropisómeros se cromatografiaron para aislar los dos atropisómeros separados, con los respectivos atropisómeros individuales etiquetados arbitrariamente como *S o *R para indicar que el compuesto es un único atropisómero de configuración absoluta desconocida. En los casos para los que se determinó la configuración absoluta de un solo compuesto atropisomérico, los atropisómeros se nombran como *S* o *R* (con *S* correspondiente a las designaciones alternativas *aS*, S_a o *P*; y con *R* correspondiente a las designaciones alternativas *aR*, R_a o *M*). La purificación se realizó en una columna SFC quiral (fase estacionaria: Whelk 01 (*S,S*), 5 µm, columna de 250 x 21,1 mm. La fase móvil fue: 40% de CO_2, 60% de MeOH (0,2% de ácido fórmico)).

MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 2. Los atropisómeros se cromatografiaron para aislar los dos atropisómeros separados, con los respectivos atropisómeros individuales etiquetados arbitrariamente como *S o *R para indicar que el compuesto es un único atropisómero de configuración absoluta desconocida. En los casos para los que se determinó la configuración absoluta de un solo compuesto atropisomérico, los atropisómeros se nombran como S o R (con S correspondiente a las designaciones alternativas aS, Sa o P; y con R correspondiente a las designaciones alternativas *aR*, R_a o *M*). La purificación se realizó en una columna SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 5 µM, columna de 250 x 21,1 mm. La fase móvil fue: 60% de CO_2, 40% de EtOH (0,3% de $iPrNH_2$).

Intermedio 1. Ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



Paso A: 2-metilo-1-nitro-4-fenoxibenceno. A un matraz de fondo redondo se añadieron fenol (42,5 g, 452 mmol), K_2CO_3 (125 g, 905 mmol) y DMF (500 ml). A la mezcla de reacción se le añadió 5-fluoro-2-nitrotolueno (70,2 g, 452 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante 16 h bajo N_2. La reacción se diluyó con NH_4Cl saturado y se extrajo con MTBE (3 x 400 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad para producir el compuesto del título (100 g, 92% de rendimiento) como un aceite marrón.

Paso B: 2-metilo-4-fenoxianilina. A una solución de 2-metilo-1-nitro-4-fenoxibenceno (100 g, 436 mmol) en EtOH/H_2O (relación 3:1, 2000 ml) se añadieron secuencialmente NH_4Cl (117 g, 2180 mmol) y Fe (97 g, 1700 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, luego la reacción se enfrió a 25°C y se concentró a sequedad. Al residuo se le añadió agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (82 g, rendimiento del 90%).

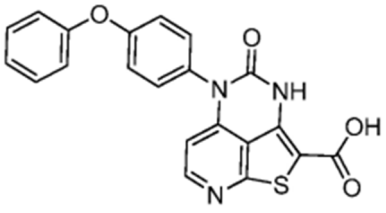
Paso C: 2-cloro-4-(2-metilo-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrilo. A un matraz de fondo redondo en atmósfera de N_2 se añadieron 2-metilo-4-fenoxianilina (30 g, 150 mmol), 2-cloro 4-yodopiridina-3-carbonitrilo (51,6 g, 195 mmol) y dioxano (200 ml), seguido de bis(2-difenilfosfinofenilo)éter (DPEphos) (16 g, 30 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3,36 g, 15 mmol) y K_3PO_4 (89 g, 420 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por cromatografía instantánea en columna para proporcionar el compuesto del título (32 g, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso D: 3-amino-4-(2-metilo-4-fenoxianilino) tieno [2,3-blipiridina-2-carboxilato de metilo. A un matraz de fondo redondo se añadieron 2-cloro-4-(2-metilo-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrilo (36 g, 107 mmol) en MeOH (150 ml). A esta solución se le añadió NaOMe (14,5 g, 268 mmol) en MeOH (30 ml), seguido de acetato de metilo 2-sulfanilo (23 g, 217 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado amarillo se filtró, se lavó con MeOH y se secó para producir el compuesto del título (30 g, rendimiento del 75%) como un sólido amarillo.

Paso E: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxilato de metilo. A un matraz de fondo redondo se añadieron metilo 3-amino-4-(2-metilo-4-fenoxianilino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato (30,6 g, 75,5 mmol), carbonildiimidazol (CDI, 49 g, 300 mmol) y 1,4-dioxano (500 ml). La reacción se agitó a reflujo durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y al residuo se añadió a MeOH (200 ml) y el precipitado que se formó se filtró y se secó para producir el compuesto del título (28,1 g) como un sólido amarillo.

Paso F: Ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. A un matraz de fondo redondo se añadieron 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxilato de metilo (9,2 g, 21 mmol), hidróxido de litio (4,47 g, 106 mmol), THF (200 ml), MeOH (200 ml) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 15 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y se diluyó con H_2O. El pH se ajustó a 2 con 1 M HCl y el precipitado se filtró y se secó para producir el compuesto del título (8,1 g, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada. para $C_{22}H_{15}N_3O_4S$, 417.08; m/z encontrado, 418,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 2: Ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno 2-carboxílico.

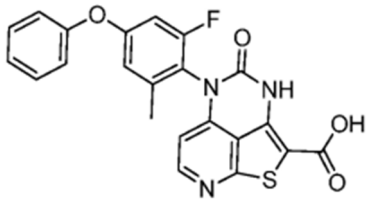


Paso A. 1-Nitro-4-fenoxibenceno. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Paso A, usando 4-fluoronitrobenceno y fenol, y sustituyendo carbonato de sodio por carbonato de potasio.

Paso B. 4-fenoxianilina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 16, Paso B, usando 1-nitro-4-fenoxibenceno. En un método alternativo, el compuesto del título se preparó usando Pt/C, en THF, a 50 atm de H_2.

Paso C. Ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 4-fenoxianilina y 2-cloro-4-yodopiridina-3-carbonitrilo en el Paso C. MS (ESI): calculado en masa. para $C_{21}H_{13}N_3O_4S$, 403,41; m/z encontrado, 404,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,07 (br. s., 1H), 8,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 4H), 7,26 - 7,11 (m, 5H), 6,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).

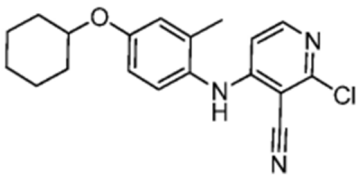
Intermedio 3. Ácido 5-(2-fluoro-6-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



Paso A: 4-bromo-2-fluoro-6-metilanilina. A un matraz de fondo redondo se añadieron 2-fluoro-6 metilanilina (7 g, 56 mmol) y DMF anhidro (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con N-bromosuccinimida (10 g, 56 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a ta durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de salmuera diluida y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera diluida (3X), se secaron ($MgSO_4$, se filtraron a través de una almohadilla de sílice y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea produciendo el compuesto del título (6,84 g, rendimiento del 60%) como una espuma amarilla.

Paso B: Ácido 5-(2-fluoro-6-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos A y C-F, usando 4-bromo-2-fluoro-6-metilanilina en el Paso A. MS (ESI): calculado en masa. para $C_{22}H_{14}FN_3O_4S$, 435,07; m/z encontrado, 436,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 4: 2-cloro-4-[4-(ciclohexoxi)-2-metilanilinolpiridina-3-carbonitrilo.

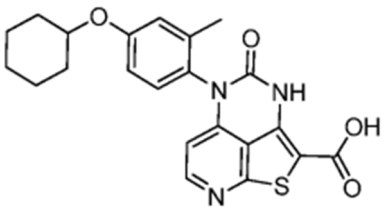


Paso A: 2-cloro-4-(4-metoxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrilo. Una mezcla de 2-cloro 4-yodopiridina-3-carbonitrilo (1,7 g, 6,4 mmol), 4-metoxi-2-metilanilina (880 mg, 6,4 mmol), DPEPhos [Bis(2-difenilfosfinofenilo)éter] 690 mg, 1,3 mmol), acetato de paladio (II) (145 mg, 0,646 mmol) y K_3PO_4 (3,7 mg, 0,017 mmol) en dioxano (20 mL) se desgasificó al vacío y se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 63%) como un sólido marrón.

Paso B: 2-cloro-4-(4-hidroxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrilo. A una solución de 2 cloro-4-(4-metoxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrilo (1,1 g, 4,0 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se añadió cuidadosamente una solución de tribromuro de boro en DCM (1 M, 12 mL 3,0 equiv, 12 mmol) a 0ºC, y se agitó a ta durante 4 h. La reacción se interrumpió con agua (20 ml), se extrajo con éter etílico y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo.

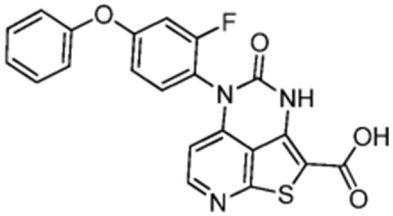
Paso C: 2-cloro-4-[4-(ciclohexoxi)-2-metilanilino] lpiridina-3-carbonitrilo. A una mezcla de 2-cloro-4-(4-hidroxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrilo (1,0 g, 3,9 mmol), ciclohexanol (1,16 g, 11,6 mmol) y PPh_3 (1,5 g, 5,7 mmol)) en THF (20 ml) a 0ºC se añadió DIAD (1,17 g, 5,79 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 30% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada. para $C_{19}H_{20}ClN_3O$, 341,13; m/z encontrado, 342 $[M+H]^+$.

Intermedio 5: Ácido 5-(4-(ciclohexiloxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos D-F, usando 2-cloro-4-[4-(ciclohexoxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrilo (Intermedio 4, producto del Paso D) en el Paso D. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}N_3O_4S$, 423,13; m/z encontrado, 424,1 $[M+H]^+$.

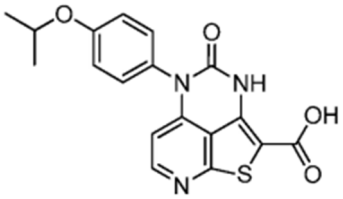
Intermedio 6. Ácido 5-(2-fluoro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



Paso A. 2-fluoro-1-nitro-4-fenoxibenceno. Una solución de ácido fenilborónico (1 g, 8,2 mmol), 3-fluoro-4-nitrofenol (2,6 g, 16,5 mmol), acetato de cobre (II) (1,9 g, 10,5 mmol), trimetilamina (2,5 g, 24,7 mmol), tamices moleculares, en DCM (50 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO 2, éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 - 50: 11) proporcionó el compuesto del título (400 mg, 21%).

Paso B. Ácido 5-(2-fluoro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, Pasos B-C, usando 2-Fluoro-1-nitro-4-fenoxibenceno en el Paso B. MS (ESI): calculado en masa. para $C_{21}H_{12}FN_3O_4S$, 421,05; m/z encontrado, 422,1 $[M+H]^+$.

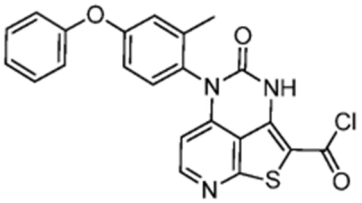
Intermedio 7: Ácido 5-(4-isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



Paso A. 1-Isopropoxi-4-nitrobenceno. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Paso A, usando 3-metilo-4-nitrofenol y 2-yodopropano.

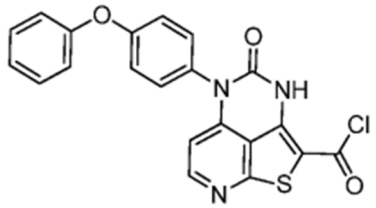
Paso B. Ácido 5-(4-isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, Pasos B-C, usando 1-isopropoxi-4-nitrobenceno en el Paso B. MS (ESI): calculado en masa. Para $C_{18}H_{15}N_3O_4S$, 369,08; m/z encontrado, 370,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 8: cloruro de 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo.



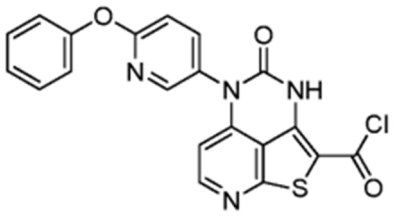
A una solución de ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, 500 mg, 1,20 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se añadieron 2 gotas de DMF y se enfriaron a 0ºC. Luego se añadió lentamente dicloruro de oxalilo (760 mg, 6,0 mmol) y se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (260 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación.

Intermedio 9: cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo.



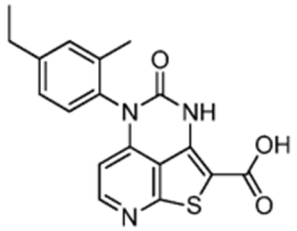
A un matraz de fondo redondo de 200 ml con una barra de agitación se añadieron ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 2, 3,9 g, 9,7 mmol) y cloruro de tionilo (50 ml, 680 mmol) y se calentó en un baño de arena a 90°C a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. Se añadió DCM (75 ml) y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad (repetida dos veces) para dar el compuesto del título como una solución madre en THF (0,1 M, 100 ml), que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 10. Cloruro de 4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 9, usando 4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-ácido carboxílico (intermedio 28).

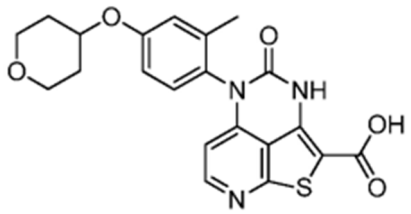
Intermedio 11: Ácido 5-(4-etilo-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



Paso A: 4-etilo-2-metilanilina. A una solución de 4-bromo-2-metilanilina (1,86 g, 10,0 mmol), Cs_2CO_3 (9,77 g, 30,0 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0,200 mmol) en un tubo Schlenk bajo una atmósfera de N_2 se añadió THF seco (30 ml). A la suspensión agitada se le añadió trietilborano (30 ml, solución 1 M en THF, 30 mmol) en una porción, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso al 10% y H_2O acuoso al 30%. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con $FeSO_4$ acuoso y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,1 g, 83% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada. para $C_9H_{13}N$, 135,21; m/z encontrado, 136,2 $[M+H]^+$.

Paso B: Ácido 5-(4-etilo-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 4-etilo-2-metilanilina y 2-cloro-4-yodopiridina-3-carbonitrilo en el Paso C. MS (ESI): calculado en masa. para $C_{18}H_{15}N_3O_3S$, 353,08; m/z encontrado, 353,9 $[M+H]^+$.

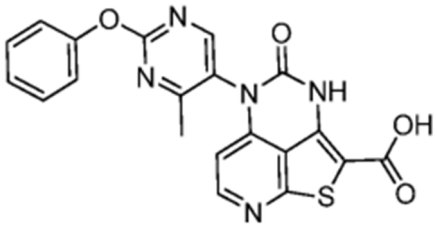
Intermedio 12: Ácido 5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



Paso A: Metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo. Una solución de tetrahidropiran-4-ol (2,0 g, 20 mmol) y diisopropiletilamina (3,00 g, 23,5 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,50 g, 21,5 mmol) gota a gota y agitado a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (3,72 mg, 100% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso directamente.

Paso B: Ácido 5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos A-F usando metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo y 3 metilo-4-nitrofenol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}N_3O_5S$, 425,10; m/z encontrado, 426,1 [M+H].

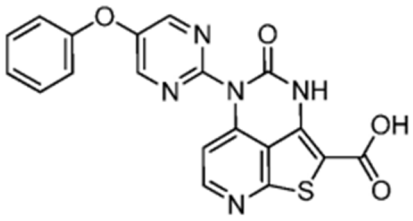
Intermedio 13: Ácido 5-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



Paso A: 4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-amina. Una mezcla de 2-cloro-4-metilpirimidina-5 amina (4,96 g, 34,55 mmol), fenol (4,35 g, 46,22 mmol), CuI (1,35 g, 7,09 mmol), *N,N*-dimetilglicina (747 mg, 7,24 mmol) en dioxano (40 ml) y Cs_2CO_3 (17,13 g, 52,58 mmol) se desgasificó y se calentó a 90°C bajo N_2 durante 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2S_2O_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (40,07 g, rendimiento del 57,64%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada. para $C_{11}H_{11}N_{30}$, 201,2; m/z encontrado, 202,1 $[M+H]^+$.

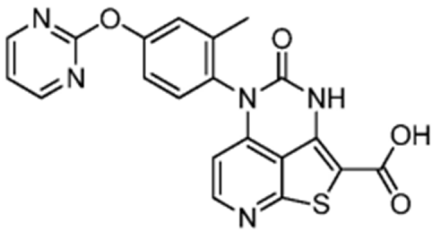
Paso B. Ácido 5-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 4-Metilo-2-fenoxipirimidina-5-amina y 2-cloro-4-yodopiridina-3-carbonitrilo en el Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,07; m/z encontrado, 419,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 14: Ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 13, usando 5-bromopirimidina-2-amina y fenol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{11}N_5O_4S$, 405,05; m/z encontrado, 406,0 [M+H].

Intermedio 15: Ácido 5-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.

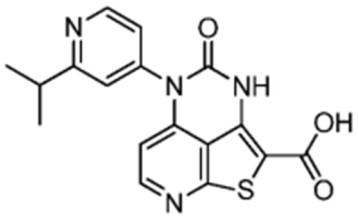


Paso A. 2-(3-metilo-4-nitrofenoxi)pirimidina. Una solución de 3-metilo-4-nitrofenol (3 g, 19,5 mmol), 2-cloropirimidina (2,2 g, 19,5 mmol), Cu (125 mg, 1,9 mmol), K_2CO_3 (5,4 g, 39,1 mmol) en DMSO (20 ml), se agitó a 90°C durante 24 h. Se añadió agua y el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo que se usó en bruto sin purificación adicional.

Paso B. 2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)anilina. 2-(3-metilo-4-nitrofenoxi)pirimidina (del paso A) se disolvió en MeOH (150 ml). Se añadió Pd/C (2 g) y la mezcla de reacción se agitó en H_2 durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2,8 g, 71% en 2 pasos).

Paso C. Ácido 5-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F usando 2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)anilina en el Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,07; m/z encontrado, 420,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 16: Ácido 5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.

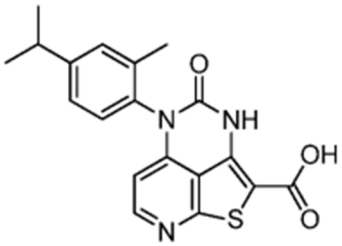


Paso A: 4-nitro-2-(prop-1-en-2-ilo)piridina. Una solución de 2-cloro-4-nitropiridina (2,50 g, 15,8 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-(prop-1-en-2-ilo)-1,3,2-dioxaborolano (3,557 ml, 18,92 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,643 g, 0,788 mmol) y K_2CO_3 (3,27 g, 23,7 mmol) en dioxano (40 ml) y H_2O (10 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título (2,2 g, 85% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada. para $C_8H_8N_2O_2$, 164,16; m/z encontrado, 165,1 $[M+H]^+$.

Paso B. 2-isopropilpiridina-4-amina. A una solución de 4-nitro-2-(prop-1-en-2-ilo)piridina (2,2 g, 13,4 mmol) en MeOH (50 ml), se le añadió Pd al 10%/C (200 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo 1 atm de H_2 durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 99,8%).

Paso C: Ácido 5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 2-isopropilpiridina-4-amina Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}N_4O_3S$, 354,08; m/z encontrado, 355,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 17: Ácido 5-(4-isopropilo-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.

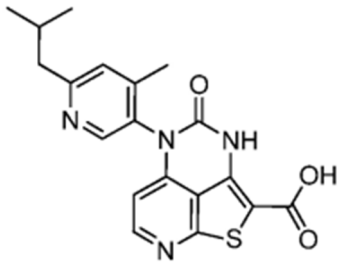


Paso A: 4-isopropilo-2-metilo-anilina. A una solución de 4-yodo-2-metilanilina (4,0 g, 17 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (140 mg, 0,17 mmol) en THF (50 mL) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (25,5 mL, 51,0 mmol) a -78ºC y se hizo reaccionar a reflujo durante 4 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash

en columna para dar el compuesto del título como un sólido marrón (320 mg).

Paso B: Ácido 5-(4-isopropilo-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 4-isopropilo-2-metilo-anilina y 2-cloro-4 yodopiridina-3-carbonitrilo en el Paso C.

Intermedio 18: Ácido 5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



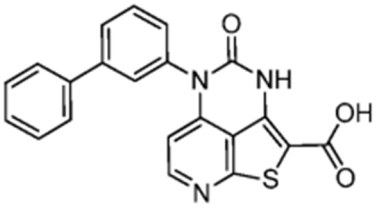
Paso A: 6-isobutilo-4-metilpiridina-3-amina. A un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadieron 6 complejos de diclorometano de bromo-4-metilpiridina-3-amina (5,42 g, 29,0 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (520 mg, 0,631 mmol). El recipiente se evacuó y luego se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió THF (20 ml), seguido de bromuro de isobutilcinc (II) (0,5 M en THF, 80 ml, 40 mmol) mediante una jeringa, luego la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron al vacío, y el residuo se purificó por FCC (SiO_2, 40-80% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (3,646 g, 77% de rendimiento) como un sólido marrón.

Paso B: 3-amino-4-((6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo. A un matraz de fondo redondo en atmósfera de N_2 se añadieron 6-isobutilo-4-metilpiridina-3-amina (53,5 g, 326 mmol), 2-cloro-4-yodopiridina-3-carbonitrilo (94,8 g, 358 mmol) y dioxano. (1000 ml), seguido de Bis(2-difenilfosfinofenilo) éter (DPEphos) (10,5 g, 19,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,92 g, 13,0 mmol) y Cs_2CO_3 (265 g, 814 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 3 h. Se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (51,9 g, 489 mmol) y la reacción se agitó a 105°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en MeOH (400 ml) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (75,3 g, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso C: 5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxilato de metilo. A un matraz de fondo redondo se añadieron 3-amino-4-((6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo (30,0 g, 81 mmol), carbonildiimidazol (CDI, 39,4 g, 243 mmol), trietilamina (24,6 g, 243 mmol) y 1,4-dioxano (300 ml). La reacción se agitó a 100°C durante 6 h, luego se enfrió a 50°C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se enjuagó con MeOH y se secó al vacío para producir el compuesto del título (27 g, 84%) como un sólido blanquecino.

Paso D: Ácido 5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. A un matraz de fondo redondo se añadieron 5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxilato de metilo (68,0 g, 172 mmol), hidróxido de litio (36,0 g, 858 mmol) y una mezcla de 5:2:2 THF:MeOH:H_2O (4 L). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4,5 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y se diluyó con H_2O. La solución se acidificó mediante la adición de 1 M HCl y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (63 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada. para $C_{22}H_{15}N_3O_4S$, 417,08; m/z encontrado, 418,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 19: Ácido 5-([1,1'-bifenilo-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.

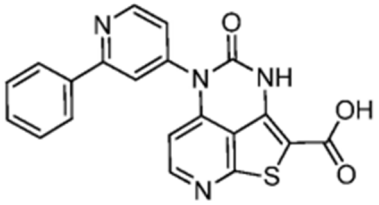


Paso A: 3-Fenilanilina. A una solución de ácido fenilborónico (12,19 g, 100 mmol) en MeOH (150 ml) se añadieron Na_2CO_3 (21,2 g, 200 mmol) y 3-bromoanilina (17,2 g, 100 mmol) secuencialmente. A la suspensión se le añadió $Pd(OAc)_2$ (562 mg, 2,50 mmol) y la reacción se calentó a reflujo hasta que apareció una suspensión negra. La

suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH, y el precipitado negro se eliminó por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se recogió en agua y DCM. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2CO_3 anhidro y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un aceite marrón (18,37 g, rendimiento del 100,0%).

Paso B: Ácido 5-([1,1'-Bifenilo-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 3-fenilanilina y 2-cloro-4-yodopiridina-3-carbonitrilo en el Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{13}N_3O_3S$, 387,07; m/z encontrado, 388,1 $[M+H]^+$

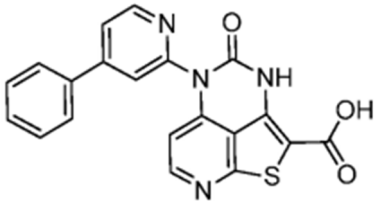
Intermedio 20: Ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



Paso A. 2-Fenilpiridina-4-amina. Una mezcla de 4-cloropiridina-2-amina (64 g, 498 mmol), ácido fenilborónico (61 g, 500 mmol), Na_2CO_3 (159 g, 1,5 mol), $Pd(PPh_3)_4$ (6,4 g) en H_2O/EtOH/tolueno (500 ml) se calentó a 90°C en un recipiente sellado durante 14 h. La mezcla cruda se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2, PE:EtOAc (100:1) proporcionó el compuesto del título (64 g, 75%).

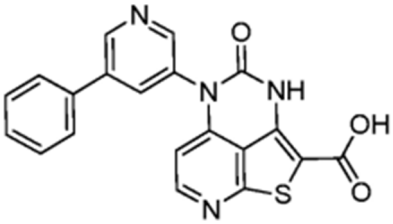
Paso B. Ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 2-fenilpiridina-4-amina y 2-cloro-4-yodopiridina-3-carbonitrilo en el Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{12}N_4O_3S$, 388,06; m/z encontrado, 388,8 $[M+H]^+$.

Intermedio 21: Ácido 4-oxo-5-(4-fenilpiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



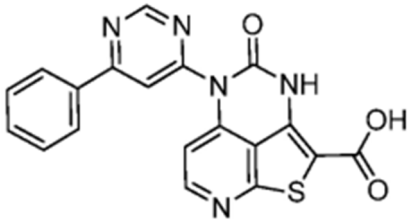
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 20, sustituyendo 4 bromopiridina-2-amina por 4-cloropiridina-2-amina, y sustituyendo $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ por $Pd(PPh_3)_4$ en el Paso A. MS (ESI): masa calculada. para $C_{20}H_{12}N_4O_3S$, 388,06; m/z encontrado, 389,0 [M+H].

Intermedio 22. Ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



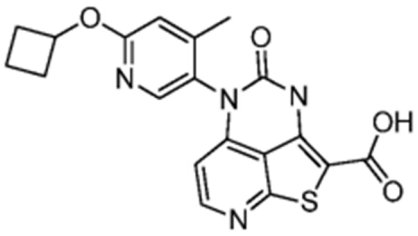
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 20, sustituyendo 5-bromopiridina-3-amina por 4-cloropiridina-2-amina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{12}N_4O_3S$, 388,06; m/z encontrado, 388,8 $[M+H]^+$.

Intermedio 23: Ácido 4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 20, sustituyendo 6-cloropirimidina-4-amina por 4-cloropiridina-2-amina, y sustituyendo $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 por $Pd(PPh_3)_4$ en el Paso A MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{11}N_5O_3S$, 389,06; m/z encontrado, 390,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 24: Ácido 5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



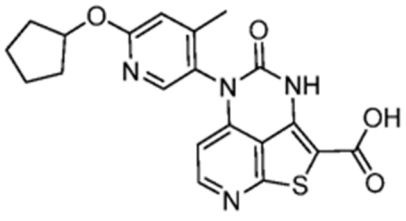
Paso A. 2-Ciclobutoxi-4-metilo-5-nitropiridina. A una solución de ciclobutanol (2 g, 28,8 mmol), se añadió Cs_2CO_3 (12,5 g, 38,4 mmol) en ACN (19,2 mL) gota a gota 2-fluoro-4-metilo 5-nitropiridina (3 g, 19,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. Se añadieron H_2O (300 ml) y DCM (200 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se separaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título crudo, como un aceite rojo, se usó sin purificación adicional.

Paso B. 6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-amina. 2-ciclobutoxi-4-metilo-5-nitropiridina bruta, del paso A, se disolvió en acetona/agua 5:1 (96 ml) y cloruro de amonio (5 g), y se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla de reacción se le añadió Zn (12,5 g, 192 mmol) en trozos. La mezcla enfriada se agitó durante 5 minutos a 0°C y luego a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió $Mg2SO_4$ (40 g) y EtOAc (300 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2-3 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y los compuestos orgánicos resultantes se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3 g, 89% en 2 pasos).

Paso C. 5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxilato de metilo. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Paso C, usando 6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-amina, y sustituyendo K_3PO_4 por Cs_2CO_3.

Paso D. Ácido 5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos D-F. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}N_4O_4S$, 396.09; m/z encontrado, 397,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 25. Ácido 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.

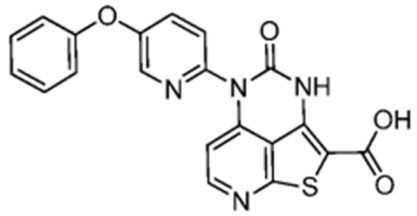


Paso A. 2-ciclopentiloxi-4-metilo-5-nitropiridina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 24, Paso A, usando 2-fluoro-4-metilo-5-nitropiridina y ciclopentanol.

Paso B. 6-ciclopentiloxi-4-metilpiridina-3-amina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 16, Paso B, usando 2-ciclopentiloxi-4-metilo-5-nitropiridina.

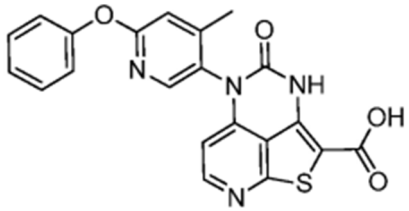
Paso C. Ácido 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 6-ciclopentiloxi-4-metilpiridina-3-amina en el Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}N_4O_4S$, 410,10; m/z encontrado, 411,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 26: Ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



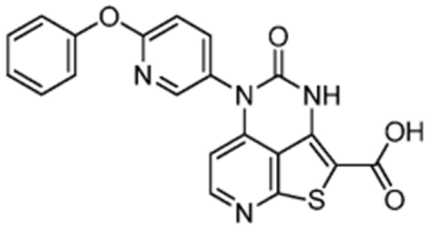
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 5-bromo-2 nitropiridina y fenol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{12}N_4O_4S$, 404,06; m/z encontrado, 404,7 $[M+H]^+$.

Intermedio 27: Ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



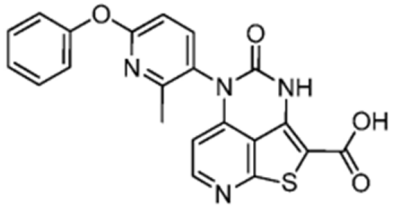
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 2-fluoro-4-metilo-5-nitropiridina o 2-cloro-4-metilo-5-nitropiridina y fenol, y DMF o ACN en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{14}N_4O_4S$, 418,07; m/z encontrado, 419 $[M+H]^+$.

Intermedio 28: Ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



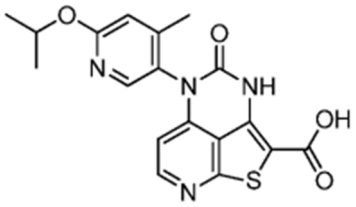
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 2-cloro-5-nitropiridina y fenol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{12}N_4O_4S$, 404,06; m/z encontrado, 405,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 29: Ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



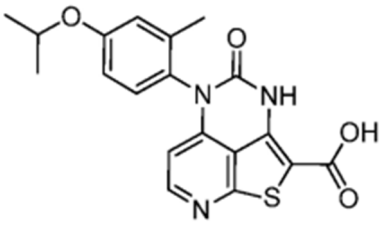
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 6-cloro-2 metilo-3-nitropiridina y fenol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{14}N_4O_4S$, 418,07; m/z encontrado, 419,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 30. Ácido 5-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



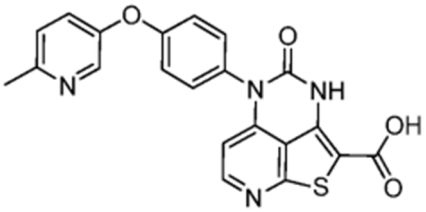
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 2-fluoro-4-metilo-5-nitropiridina y propan-2-ol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}N_4O_4S$, 384,09; m/z encontrado, 385,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 31: Ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



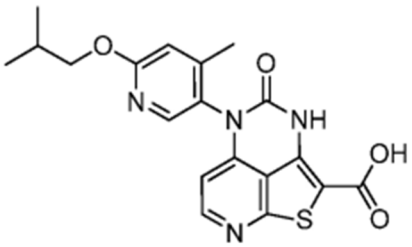
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 3-metilo-4-nitrofenol y 2-yodopropano en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}N_3O_4S$, 383,09; m/z encontrado, 384,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 32. Ácido 5-(4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



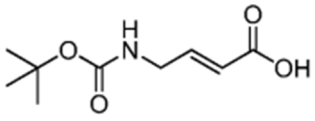
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 1-fluoro-4 nitrobenceno y 6-metilpiridina-3-ol Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{14}N_4O_4S$, 418,07; m/z encontrado, 419,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 33. Ácido 5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 2-fluoro-4-metilo-5-nitropiridina y 2-metilo-1-propanol Paso A. MS (ESI): masa calc. Para $C_{19}H_{18}N_4O_4S$, 398,10; m/z encontrado, 399,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 34: Ácido (E)-4-(terc-butoxicarbonilamino)but-2-enoico.

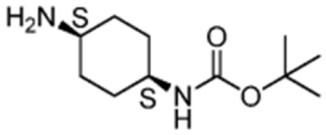


Paso A: Ácido (*E*)-4-aminobut-2-enoico. A una solución de ácido (*E*)-4-bromobut-2-enoico (1,0 g, 6,1 mmol) en THF (20 ml) en un baño de hielo se le añadió NH_4OH acuoso (10 ml) y se agitó a ta durante 6 horas La mezcla se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,613 g, 100% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin

purificación adicional.

Paso B: Ácido (*E*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)but-2-enoico. Una solución de ácido (E)-4-aminobut-2-enoico (0,613 g, 6,06 mmol), (Boc) 2 0 (1,587 g, 7,272 mmol), K_2CO_3 (1,675 g, 12,12 mmol), THF (30 mL), y se agitó agua (15 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dispersó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se recogió, se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,305 g, 25,0% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{15}NO_4$, 201,10; m/z encontrado, 102 [M -Boc +H]$^+$.

Intermedio 35: *terc*-Butilo ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato.

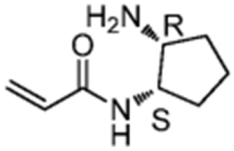


Paso A: *terc*-Butilo ((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexilo)carbamato. A una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,087 mL, 21,01 mmol) y diisopropiletilamina (2,87 mL, 17,4 mmol) en THF (60 mL) se le añadió (1*R*,4*R*)-4-aminociclohexanol (2,00 g, 17,4 mmol) y se agitó a ta durante 4 h. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se secó a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3,49 g, 87,0% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

Paso B: *terc*-Butilo ((1*S*,4*S*)-4-(1,3-dioxoisoindolina-2-ilo)ciclohexilo)carbamato. A una solución agitada de *terc*-butilo ((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexilo)carbamato (3,49 g, 16,2 mmol), ftalimida (2,50 g, 17,0 mmol) y trifenilfosfina (6,38 g, 24,3 mmol) en THF (50 ml) bajo nitrógeno a 0ºC se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (4,82 g, 24,3 mmol) y se agitó a ta durante la noche. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (2,24 g, 40,1% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{24}N_2O_4$, 344,40; m/z encontrado, 345,0 [M+H]$^+$.

Paso C: *terc*-Butilo ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato. Una solución de *terc*-butilo ((1*S*,4*S*)-4-(1,3-dioxoisoindolina-2-ilo)ciclohexilo)carbamato (2,238 g, 6,498 mmol) e hidrato de hidrazina (1,104 mL, 19,49 mmol) en EtOH (20 mL) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con 1M NaOH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó con tolueno y se destiló a presión reducida dos veces para producir el compuesto del título (1,342 g, 96.00% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{22}N_2O_2$, 214,30; m/z encontrado, 215,0 [M+H]$^+$.

Intermedio 36. N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentilo)acrilamida.



Método A:

Paso A: *terc*-Butilo ((1R,2S)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato. A una solución de *terc*-butilo ((1R,2S)-2-aminociclopentilo)carbamato (15 g, 75 mmol) en DCM (300 mL) se le añadió trietilamina (13,53 mL, 97,36 mmol), seguido de cloruro de prop-2-enoílo (6,97 ml, 86,1 mmol) a 0°C con agitación. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con HCl acuoso al 1% y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron consecutivamente con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró, se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por recristalización en DCM para dar el compuesto del título (14,5 g, rendimiento del 75,1%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{22}N_2O_3$, 254,32; m/z encontrado, 155,1 (menos el grupo Boc) [M+H]$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,68-7,50 (m, 1H), 6,47-6,31 (m, 1H), 6,28-6,16 (m, 1H), 6,12-5,96 (m, 1H), 5,60- 5,46 (m, 1H), 4,13-3,98 (m, 1H), 3,88-3,68 (m, 1H), 1,87- 1,58 (m, 3H), 1,55-1,37 (m, 3H), 1,32 (s, 9H).

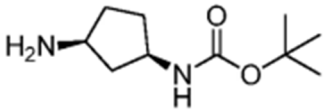
Paso B: N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentilo)acrilamida. A una solución de *terc*-butilo ((1R,2S)-2 acrilamidociclopentilo)carbamato (800 mg, 3,146 mmol) en DCM (20 ml) se añadió ácido metanosulfónico (1,208 g, 12,58 mmol) y se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (485 mg, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional.

Método B:

Paso A: *terc*-Butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)carbamato. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)carbamato (1,0 g, 5,0 mmol) y trietilamina (0,606 g, 5,99 mmol) en DCM (10 ml) se añadió anhídrido acrílico (824 mg, 6,53 mmol) gota a gota en un baño de hielo y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl (1,0 M), $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso sucesivamente. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (1,1 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción. MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{22}N_2O_3$, 254,32; m/z encontrado, 255,0 $[M+H]^+$.

Paso B: N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentilo)acrilamida. Una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2 acrilamidociclohexilo)carbamato (800 mg, 1,90 mmol) en 4 M HCl en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 60 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

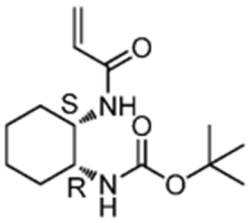
Intermedio 37: *terc*-Butilo *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilcarbamato.



Paso A: *terc*-Butilo *N*-[(1*R*,3*S*)-3-(benciloxicarbonilamino)ciclopentilcarbamato. A una solución de ácido (1*S*,3*R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (10,0 g, 43,6 mmol), fenilmetanol (9,04 ml) y trietilamina (9 ml) en tolueno (100 ml) se añadió difenilfosforazidato (9,7 ml). La reacción se calentó a 100°C y se hizo reaccionar durante la noche. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (9,6 g, 66% de rendimiento).

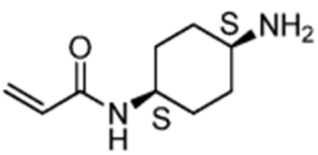
Paso B: *terc*-Butilo *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilcarbamato. Una mezcla de *tert*-butilo *N*-[(1*R*,3*S*)-3-(benciloxicarbonilamino)ciclopentilo]carbamato (9,6 g, 29 mmol) en etanol (100 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente (H_2, 30 psi) usando $Pd(OH)_2$ (20% en carbono, 2 g). La reacción se agitó durante la noche y el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título bruto (5,4 g, 94% de rendimiento).

Intermedio 38: *terc*-Butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)carbamato.



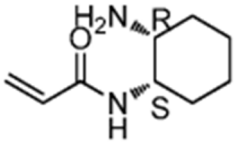
A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)carbamato (411,5 mg, 1,92 mmol) y trietilamina (291, 2,88 mmol) en DCM (5 mL) se añadió anhídrido acrílico (208,5 mg, 2,304 mmol) gota a gota en un baño de hielo y se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl (1 M), $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera sucesivamente. La fase orgánica se recogió y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió ácido metanosulfónico (369 mg, 3,84 mmol) y se agitó a ta durante 5 h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (611 mg, 189% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Intermedio 39: N-((IS,4S)-4-aminociclohexilo)acrilamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 36, usando carbamato de *terc*-butilo ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo) en el Paso A.

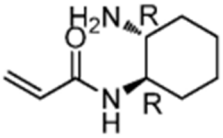
Intermedio 40: *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexillprop-2-enamida.



Paso A: *terc*-Butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)carbamato. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)carbamato (1,4 g, 6,5 mmol) y trietilamina (1,32 g, 13,1 mmol) en DCM (15 ml) se añadió anhídrido acrílico (824 mg, 6,53 mmol) gota a gota en un baño de hielo y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se lavó con HCl (0,5 M), $NaHCO_3$ acuoso y NaCl acuoso. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (1,3 g, 74% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

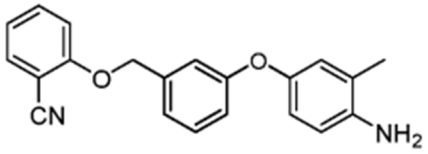
Paso B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilo)acrilamida. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2 acrilamidociclohexilo)carbamato (Intermedio 38) en MeOH (2 ml) se añadió HCl (1 ml) y se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (72 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{16}N_2O$, 168,24; m/z encontrado, 169,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 41: Nç-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)acrilamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 36, usando carbamato de *terc*-butilo ((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo) en el Paso A.

Intermedio 42: 2-((3-(4-Amino-3-metilfenoxi)bencilo)oxi)benzonitrilo.



Paso A: 3-((terc-butildimetilsililo)oxi)benzaldehído. A una mezcla de 3-hidroxibenzaldehído (24,4 g, 200 mmol) en DCM (500 ml) se añadió Et_3N (30,3 g, 300 mmol) y TBSC (33,1 g, 220 mmol) y se agitó la temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se dispersó entre DCM y solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa orgánica se recogió, se condensó y se purificó por cromatografía en columna instantánea (PE/EA) para dar el compuesto del título (47,3 g, 100% de rendimiento).

Paso B: (3-((terc-butildimetilsililo)oxi)fenilo)metanol. A una mezcla de 3-((terc-butildimetilsililo)oxi)benzaldehído (47,3 g, 200 mmol) en MeOH (30 ml) enfriado a 0ºC se añadió en porciones $NaBH_4$ (3,78 g, 100 mmol). Después de completar la adición, la reacción se agitó a ta durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío. Se añadieron agua y EtOAc al residuo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto diana como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso C: 2-((3-((terc-butildimetilsililo)oxi)bencilo)oxi)benzonitrilo. A una mezcla de (3-((terc-butildimetilsililo)oxi)fenilo)metanol (13,94 g, 60 mmol) en THF (200 ml) se añadieron secuencialmente 2-hidroxibenzonitrilo (8,58 g, 72 mmol), Ph_3P (18,88 g, 72 mmol) y DIAD (14,56 g, 72 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante una hora. Se añadieron NH_4Cl acuoso saturado y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se condensó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EA) para dar el compuesto del título (17,0 g, 83% de rendimiento).

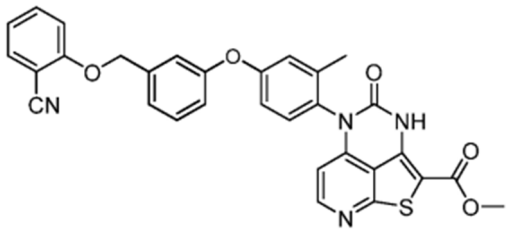
Paso D: 2-((3-hidroxibencil)oxi)benzonitrilo. A una mezcla de 2-((3-((terc-butildimetilsililo)oxi)bencilo)oxi)benzonitrilo (17,0 g, 50 mmol) en THF (250 ml) se le añadió una solución 1M TBAF (60 ml, 60 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 30 minutos. Se añadieron una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se condensó y se purificó por cromatografía en columna instantánea (MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (11,3 g, 100% de rendimiento).

Paso E: 2-((3-(3-metilo-4-nitrofenoxi)bencilo)oxi)benzonitrilo. A una mezcla de 2-((3-hidroxibencilo)oxi)benzonitrilo

(11,3 g, 50 mmol), 4-fluoro-2-metilo-1-nitrobenceno (7,8 g, 50 mmol), K_2CO_3 (13,8 g, 100 mmol) en 200 ml de DMSO se agitó bajo N_2 a 150°C durante 4 horas. La mezcla se condensó y se purificó por cromatografía en columna instantánea (PE/EA) para dar el compuesto del título (15,1 g, 84% de rendimiento).

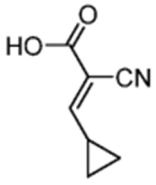
Paso F: 2-((3-(4-amino-3-metilfenoxi)bencilo)oxi)benzonitrilo. A una mezcla de 2-((3-(3-metilo-4-nitrofenoxi)bencilo)oxi)benzonitrilo (15,1 g, 42 mmol) en EtOH (420 ml) y agua (140 ml) se añadieron secuencialmente NH_4Cl (11,2 g, 210 mmol), hierro (9,38 g, 168 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (500 ml) y agua (200 ml), la capa orgánica se recogió, se condensó y se purificó por cromatografía en columna instantánea (MeOH/agua) para dar el compuesto del título (13,9 g, 100% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}N_2O_2$, 330,14; m/z encontrado, 331,1 [M+H].

Intermedio 43: 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacecenacetileno-2-carboxilato de metilo.



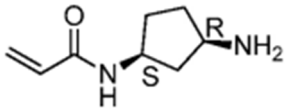
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1 Pasos C-E, usando 2-((3-(4-amino-3-metilfenoxi)bencilo)oxi)benzonitrilo (Intermedio 42) en lugar de 2-metilo 4-fenoxianilina en el Paso C.

Intermedio 44: Ácido (E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrílico.



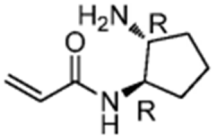
A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación bajo N_2 se añadieron ácido cianoacético (1,70 g, 20 mmol), ciclopropanocarbaldehído (1,40 g, 20 mmol), acetato de amonio (60 mg, 0,8 mmol) y tolueno (20 ml) y se calentó en un baño de arena a 110ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2,02 g, 73% de rendimiento).

Intermedio 45: *N*-[(1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentilo]prop-2-enamida.



A una solución enfriada (-20ºC) de *terc*-butilo ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)carbamato (235,7 mg, 1,17 mmol) y TEA (,245 mL, 1,76 mmol) en DCM (10 mL) se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (0,12 ml, 1,41 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y en el mismo recipiente se añadieron 2 ml de TFA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió 2 M NH_3/MeOH (5 ml). La mezcla de reacción cruda se disolvió en DCM (5 ml) y se pasó a través de un tapón de gel de sílice. El compuesto de baldosas se usó sin purificación adicional.

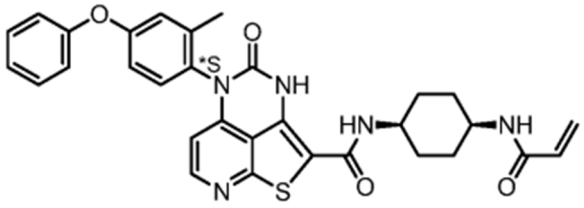
Intermedio 46: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentilprop-2-enamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 36, usando carbamato de *terc*-butilo ((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (s, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 17,0, 10,2

Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 5,25 - 4,96 (m, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 1H), 3,95 - 3,72 (m, 1H), 2,50 - 2,32 (m, 1H), 2,13 (s, 1H)), 1,98 - 1,62 (m, 5H).

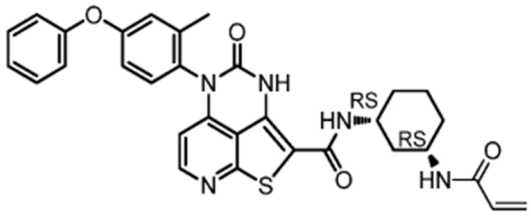
Ejemplo 1: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A un matraz de fondo redondo se añadieron ácido 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S, 42 mg, 0,10 imol), *terc*-butilo ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato (Intermedio 35, 32 mg, 0,15 mmol), trietilamina (20 mg, 0,20 mmol), HATU (57 mg, 0,15 mmol) y DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El intermedio se purificó por cromatografía de columna instantánea. El intermedio se disolvió en MeOH (15 ml) y se añadió HCl acuoso saturado (5 ml). La mezcla resultante se concentró a sequedad. El residuo se dispersó entre DCM y NH 3 acuoso al 10%. La capa orgánica se recogió y se concentró hasta sequedad para producir el compuesto del título (51,4 mg, rendimiento del 100%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

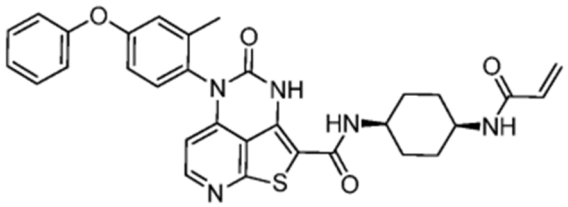
Paso B: N-((1*S*,4*S*)-4-acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (51,4 mg, 0,100 mmol) y trietilamina (20 mg, 0,20 mmol) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota cloruro de prop-2-enoilo (9,0 mg, 0,10 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. La reacción se dispersó entre DCM y agua, la capa orgánica se recogió y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 42% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,66; m/z encontrado, 568,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,15 (br, 1H), 8,35-8,21 (m, 1H), 8,18-7,85 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,37-6,25 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 5,98-5,84 (m, 1H), 5,58-5,51 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,76-1,55 (m, 8H).

Ejemplo 2: Nç-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando *terc*-butilo ((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo)carbamato y ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrado, 568,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01 6,93 (m, 1H), 6,25-6,17 (m, 2H), 6,07 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 5H), 2,01-1,83 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,24-1,16 (m, 1H).

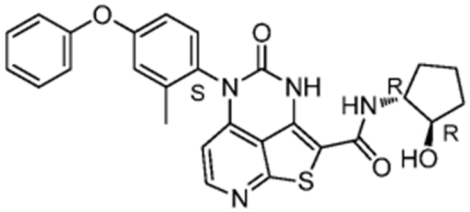
Ejemplo 3: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-cloruro de triazaacenaftileno-2-carbonilo. A una solución de ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, 500 mg, 1,20 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se añadieron 2 gotas de DMF y se enfriaron a 0ºC. Luego se añadió lentamente dicloruro de oxalilo (760 mg, 6,0 mmol) y se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (260 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación.

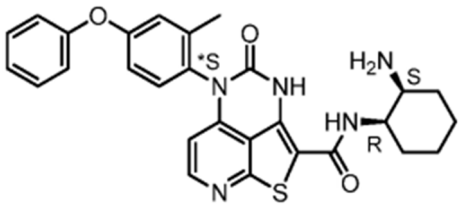
Paso B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de cloruro de 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (372,2 mg, 0,854 mmol), se añadió trimetilamina (259 mg, 2,5 mmol), en DCM (50 ml), N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)acrilamida (252 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 minutos, luego se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO2, (MeOH/agua), luego por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15/1) proporcionó el compuesto del título (74 mg, 15%). MS (ESI): calculado en masa para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrado, 568,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,34-7,88 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,30-7,14 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,38-6,27 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,89-5,65 (m, 1H), 5,56-5,49 (m, 1H), 3,92-3,75 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 177-1,73 (s, 8H).

Ejemplo 4: Nç-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol. La configuración estereoquímica absoluta del compuesto del título se confirmó mediante análisis de rayos X después de la cristalización con proteína BTK. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl3): 69,53 (s, 1H), 8,40-8,29 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,02-5,98 (m, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,13-3,98 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 5: Nç-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

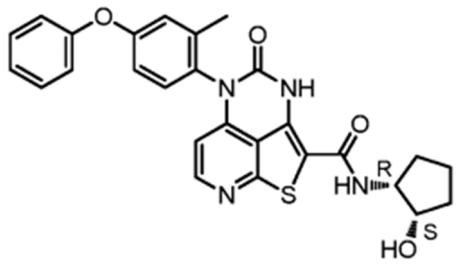


Paso A: *terc*-Butilo ((1*S*,2*R*)-2-(5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y terc-butilo *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamato, desprotección de HCl/MeOH en el siguiente paso.

Paso B: Nç-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una mezcla de *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-(5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8 triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato (644 mg, 1,05 mmol), HCl concentrado

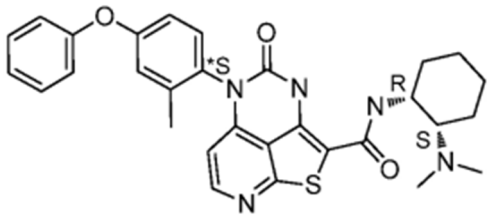
(3 ml) y MeOH (20 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se condensó a presión reducida. El residuo se dispersó entre DCM y 10% de NH_3 ac. La capa orgánica se recogió, se secó y se concentró a presión reducida. La purificación (la fase inversa eluyendo con gradiente MeOH/agua (relación: 0-100%) proporcionó el compuesto del título (455 mg, 84%) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,39-8,30 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,14 7,07 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,52-6,41 (m, 1H), 6,04-5,96 (m, 1H), 4,05 3,97 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 3H), 1,55-1,43 (m, 4H).

Ejemplo 6: Nç-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 3, Paso B, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-cloruro de triazaacenaftileno-2-carbonilo (intermedio 8) y (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,05 -1,87 (m, 3H), 1,79-1,53 (m, 3H).

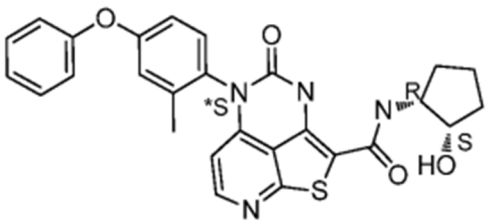
Ejemplo 7: Nç-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Nç-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Pasos A-B, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-ácido triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[((1*S*,2*R*)-2 aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo, en el Paso A.

Paso B: Nç-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de Nç-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8 triazaacenaftileno-2-carboxamida (60 mg, 0,12 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió formaldehído (1 ml) lentamente. La reacción se agitó durante 10 minutos, luego se añadió lentamente $NaBH_4(OAc)_3$ (64 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaOH (2 ml) y se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (12 mg) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_30H_31N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrado, 542,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8: Nç-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

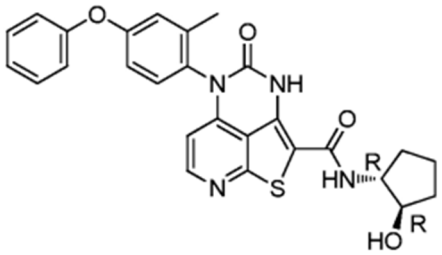


Paso A: Cloruro de 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo. A

una mezcla de ácido 5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S, 50 mg, 0,12 mmol) en DCM (10 ml), se añadió dicloruro de oxalilo (2 ml) y se hizo reaccionar a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para producir el compuesto del título (60 mg) como un sólido marrón.

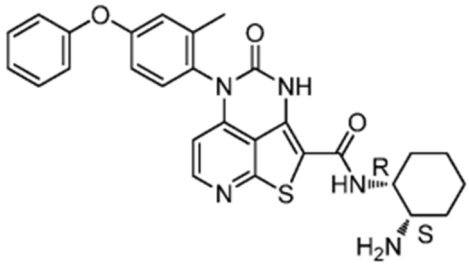
Paso B: Nç-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una mezcla de (1*S*,2*R*)-2 aminociclopentanol (40 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (30 mg, 0,30 mmol) en DCM (4 mL) se le añadió cloruro de 5-(*S)-(2-metilo-4- fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (50 mg, 0,12 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de H_2O (10 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna para proporcionar el compuesto del título (18 mg) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: Nç-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



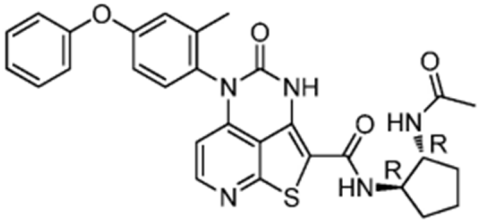
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): masa calculada. Para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 4H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H).

Ejemplo 10: Nç-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Paso A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11: Nç-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida

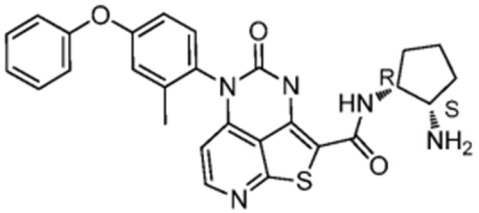


Paso A: Nç-((1*R*,2R)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Paso A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio

1) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo, en el Paso A.

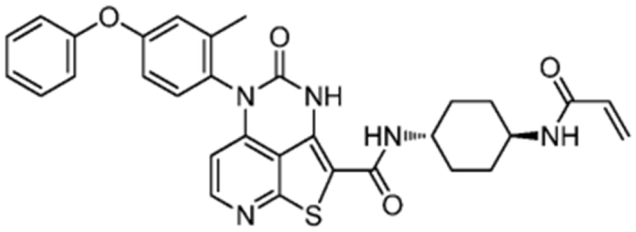
Paso B: Nç-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando Nç-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida y cloruro de acetilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,4 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,20 (s, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 8,18 (br, 1H), 8,03-7,91 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 3H), 6,98-6,89 (m, 1H), 5,99-5,82 (m, 1H), 4,22-3,97 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H).

Ejemplo 12: Nç-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Paso A-B, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A. La sal de HCl resultante se convirtió en la base libre usando 2 M NaOH para dar el título compuesto (44 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,07 (d, *J* = 3,8, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,10 -7,05 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,84-5,77 (m, 1H), 4,4-4,31 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 5H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H).

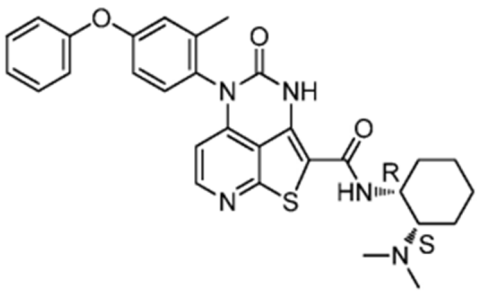
Ejemplo 13: Nç-((1*R*,4*R*)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *terc*-Butilo ((1*R*,4*R*)-4-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Paso A-B, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-(4-aminociclohexilo)carbamato de terc-butilo.

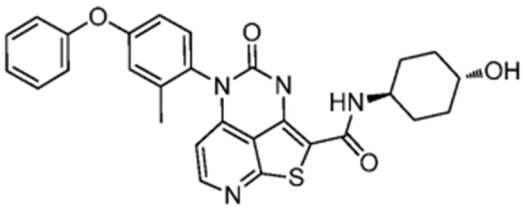
Paso B: Nç-((1*R*,4*R*)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando ((1*R*,4*R*)-4-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato de *terc*-butilo y cloruro de prop-2-enoilo. MS (ESI): masa calc. Para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrado, 568,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,15 (br, 1H), 8,34-8,23 (m, 1H), 8,15-7,97 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,21-6,13 (m, 1H), 6,08-6,02 (m, 1H), 5,96-5,87 (m, 1H), 5,57-5,51 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 4H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 2H).

Ejemplo 14: Nç-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



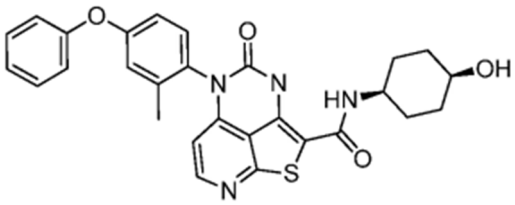
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 7, Paso B, usando Nç-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 10). MS (ESI): masa calc. Para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrado, 542,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 12,38-12,24 (m, 1H), 9,70 -9,58 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,08-5,99 (m, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,99-2,74 (m, 6H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 3H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 3H).

Ejemplo 15: Nç-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



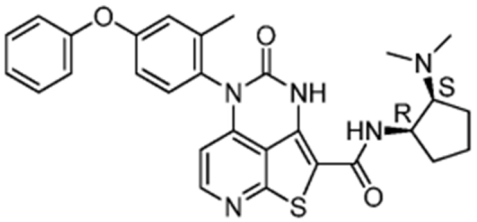
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y (1*R*,4*R*)-4-aminociclohexanol. MS (ESI): masa calculada. Para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z encontrado, 515,80 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y (1*S*,4*S*)-4-aminociclohexanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z encontrado, 515,70 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,34-10,21 (m, 1H), 8,38 -8,24 (m, 1H), 8,16-7,89 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,40 -7,34 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,03-5,84 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,85-1,67 (m, 4H), 1,56-1,44 (m, 4H).

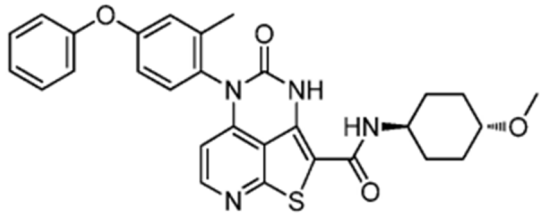
Ejemplo 17: Nç-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 7 usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[[1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A.

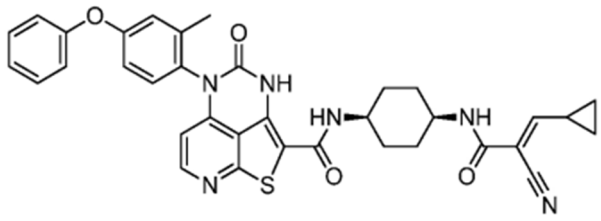
MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H\ 29N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrado, 528,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,21-8,13 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,09 7,06 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 5,95-5,83 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 1H), 2,63 2,52 (m, 1H), 2,41 -2,32 (m, 6H), 2,14-2,10 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,75 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 18: Nç-((1*R*,4*R*)-4-Metoxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y (1*R*,4*R*)-4-metoxiciclohexanamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_4O_4S$, 528,6; m/z encontrado, 529,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 y CD_3OD): δ 8,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,94-6,84 (m, 1H), 5,95 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,83-3,68 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 5H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 2H).

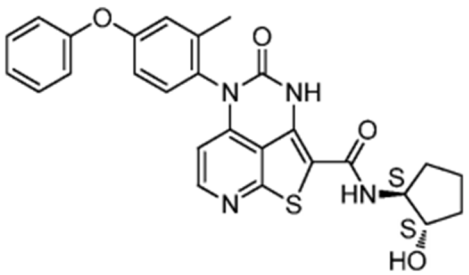
Ejemplo 19: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacecenatileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y *terc*-butilo ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato.

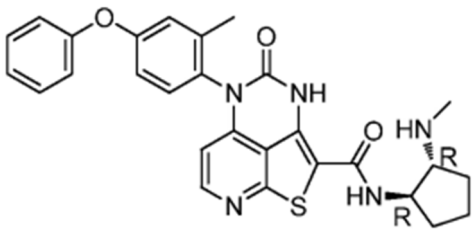
Paso B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (27 mg, 0,20 mmol), HATU (114 mg, 0,300 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 mL) se añadió N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (también Ejemplo 25, 103 mg, 0,200 mmol) y se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna, luego por TLC preparativa para producir el compuesto del título (43 mg, 33% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{32}N_6O_4S$, 632,7; m/z encontrado, 633,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,17 (br, 1H), 8,40-8,24 (m, 1H), 7,94-7,78 (m, 1H), 7,76-7,61 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,99-6,88 (m, 2H), 6,04-5,86 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,85-1,50 (en, 9H), 1,20-1,08 (m, 2H), 0,99-0,81 (m, 2H).

Ejemplo 20: *N*-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y (1S,2S)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 4H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H).

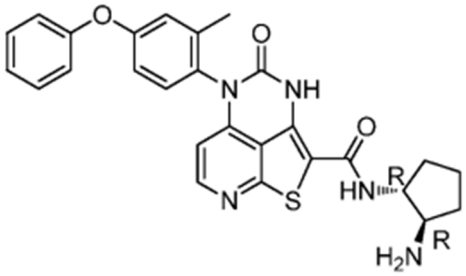
Ejemplo 21: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Nç-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Paso A-B, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo, en el Paso A.

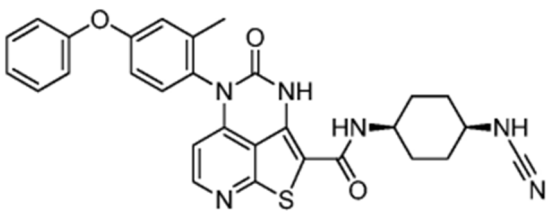
Paso B: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de Nç-((1*R*,2*R*)-2 aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (248 mg, 0,463 mmol), paraformaldehído (2 g), tamiz molecular 4A (4 g) en DCM (75 ml) se agitó a ta bajo N_2 durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró a sequedad para producir el compuesto del título (19 mg, 8% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22: Nç-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Paso A-B, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo, en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 y CD_3OD): δ 8,05-7,98 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 3H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,56-1,47 (m, 1H).

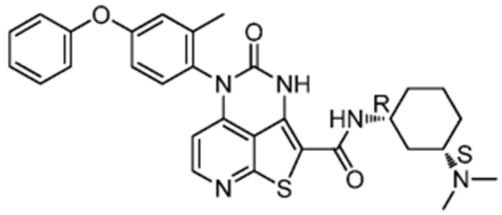
Ejemplo 23: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Cyanamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución de *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 25, 103 mg, 0,200 mmoles) y trietilamina (40 mg, 0,4 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió BrCN (21 mg, 0,20 mmoles) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 28% de rendimiento). MS (ESI): masa calc.

para $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z encontrado, 539,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,22 (br, 1H), 8,37-8,21 (m, 1H), 8,15-7,89 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,04-5,83 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,75-1,57 (m, 8H).

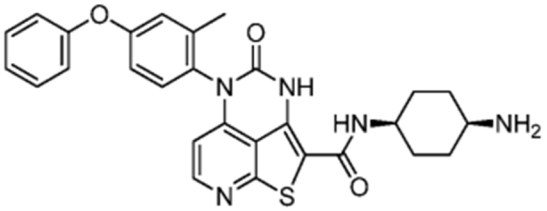
Ejemplo 24: Nç-((1*R*,3*S*)-3-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: N-((IR,3S)-3-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y (1*S*,3*R*)-ciclohexano-1,3-diamina.

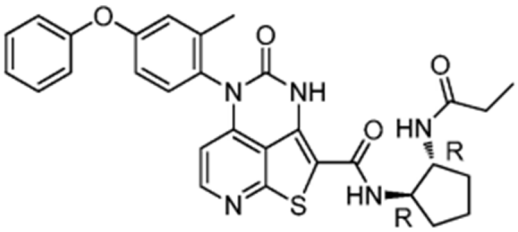
Paso B: Nç-((1*R*,3*S*)-3-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 7, Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrado, 542,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 5,91 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,49- 1,39 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 2H).

Ejemplo 25: *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida



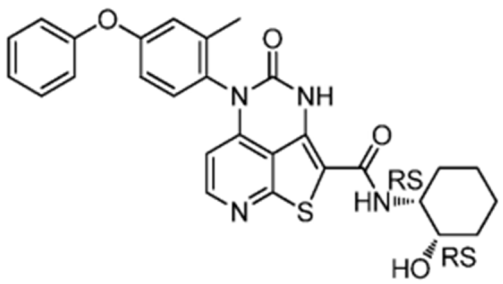
El compuesto del título es el Ejemplo 19, producto del Paso A. MS (ESI): masa calculada. Para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



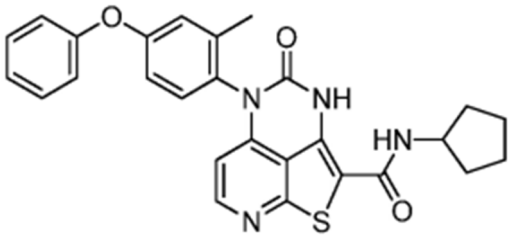
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 11, Paso B, usando Nç-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 11, producto del Paso A) y cloruro de propanoilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,20 (s, 1H), 8,39-8,03 (m, 2H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,98-5,80 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 5H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 27: *N*-((1*RS*,2*RS*)-2-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



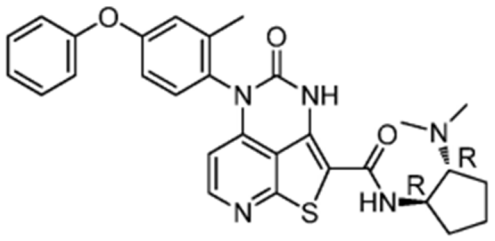
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 3, usando cloruro de 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 8) y (1*RS*,2*RS*)-2-aminociclohexanol en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z encontrado, 515,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,31 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,67-1,59 (m, 3H), 1,50-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 28: N-ciclopentilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-45-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



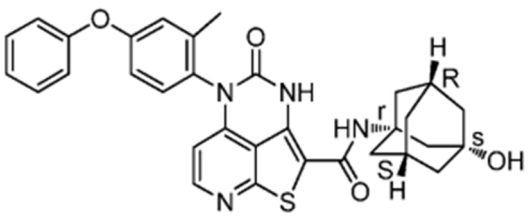
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y ciclopentanamina, sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_3S$, 484,6; m/z encontrado, 485,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 4H).

Ejemplo 29: Nç-((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



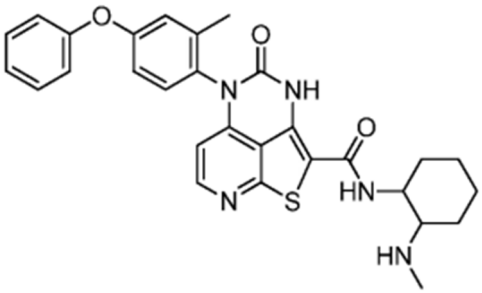
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 7, Paso B, usando Nç-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 22). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrado, 528,0 [M+H].

Ejemplo 30: Nç-((1*R*,3*S*,5R,7S)-3-Hidroxiadamantan-1-ilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y (1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-3-aminoadamantan-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{30}N_4O_4S$, 566,7; m/z encontrado, 567,0 [M+H].

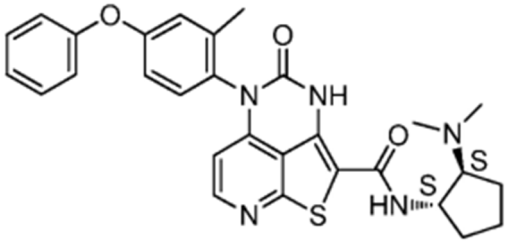
Ejemplo 31: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(2-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-(2-oxociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-(2-hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 36, 800 mg, 1,55 mmol) en DCM (10 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (988 mg, 2,33 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía de columna instantánea para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (500 mg).

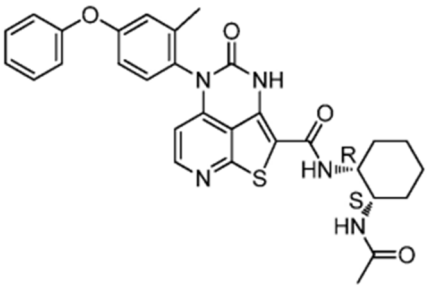
Paso B: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(2-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-(2-oxociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (500 mg, 0,98 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron metilamina (5 ml) y $NaBH(OAc)_3$ (500 mg, 0,98 mmol) y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de H_2O (20 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (200 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrado, 528,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,72-4,02 (m, 1H), 3,38-3,01 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 3H), 2,29-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 3H), 2,04-1,73 (m, 4H), 1,65-1,38 (m, 3H).

Ejemplo 32: *N*-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



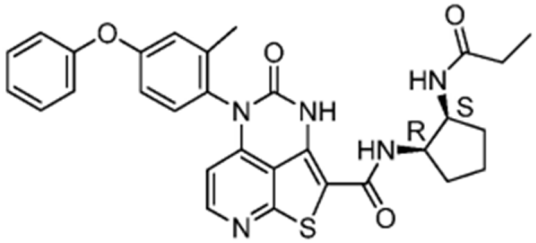
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 7, Paso B, usando N-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 41). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrado, 528,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33: Nç-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



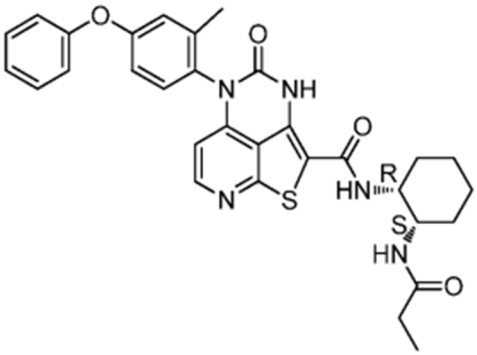
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 11, Pasos A-B, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo, en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,55-9,38 (m, 1H), 8,37-8,27 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,01-6,89 (m, 3H), 6,18-6,04 (m, 1H), 6,01-5,93 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,65-1,56 (m, 4H).

Ejemplo 34: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



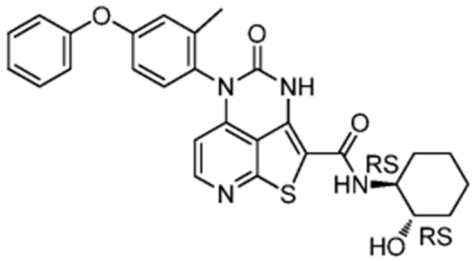
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 11, Pasos A-B, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 1) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo, en el paso A, y cloruro de propanoilo en el paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,3, 1H), 4,44 4,30 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,6, 3H).

Ejemplo 35: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



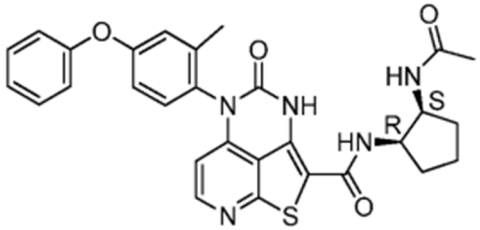
A una solución de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 10, 150 mg, 0,29 mmol) en DCM se añadió trietilamina, luego se añadió propanoato de propanoílo (38 mg, 0,29 mmol) en DCM gota a gota y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea, luego TLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (55 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z encontrado, 570,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,72-9,60 (m, 1H), 8,45-8,30 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,23 7,14 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,52-6,31 (m, 1H), 6,26-6,06 (m, 1H), 4,31 4,22 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 2,43 -2,25 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,78 1,68 (m, 3H), 1,62-1,41 (m, 4H), 1,21-1,13 (m, 3H).

Ejemplo 36: *N*-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



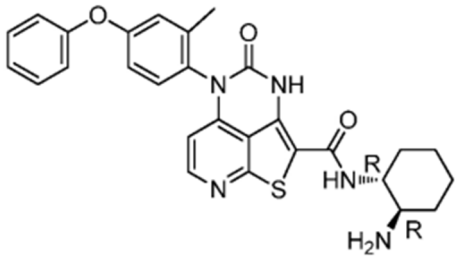
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y (1*RS*,2*RS*)-2-aminociclohexano. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z encontrado, 515,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,26 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 -1,93 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 4H).

Ejemplo 37: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 11, Pasos A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y cloruro de acetilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,6, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 4,44-4,28 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,77-1,59 (m, 3H).

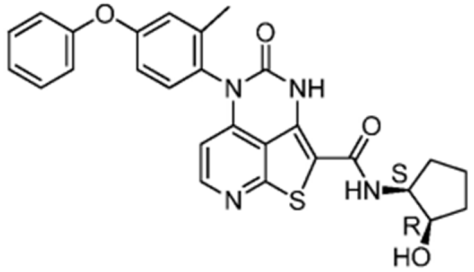
Ejemplo 38: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *terc*-Butilo ((1*R*,2*R*)-2-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato. Una solución de cloruro de 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 8, 980 mg, 2,25 mmol), *terc*-butilo *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato (1,0 g, 4,7 mmol) y trietilamina (227 mg, 2,25 mmol) en DCM (10 ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con H_2O (10 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,3 g, 94% de rendimiento).

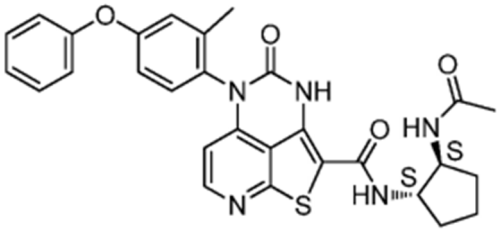
Paso B: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*R*)-2-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato (1,3 g, 2,1 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió HCl concentrado (2 ml) y se agitó a ta durante 20 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de H_2O (10 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (800 mg, 74% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16-8,12 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,91-5,85 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 5H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 4H).

Ejemplo 39: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



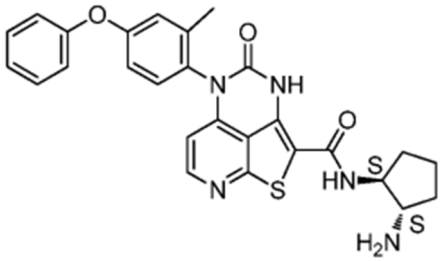
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 3, Pasos A-B, usando cloruro de 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenacenatileno-2-carbonilo y (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentanol en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,26-4,11 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,87 (m, 3H), 1,79 -1,60 (m, 3H).

Ejemplo 40: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



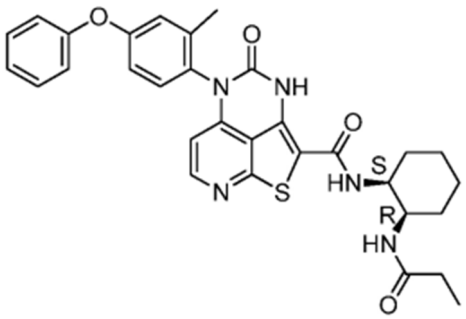
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 11, Pasos A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y cloruro de acetilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 610,21 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,20-8,05 (m, 1H), 8,03-7,90 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,93 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,21-3,98 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,4-1,34 (m, 1H).

Ejemplo 41: *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,1 [M+H].

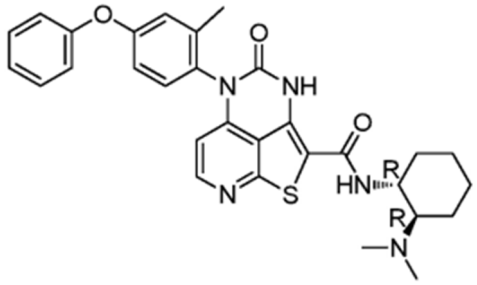
Ejemplo 42: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Paso A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*R*,2*S*)-2 aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo, en el Paso A.

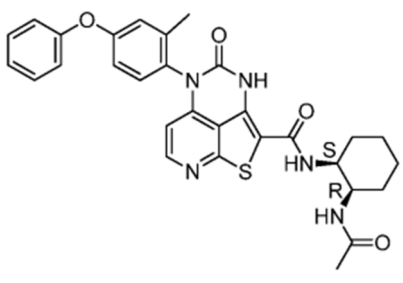
Paso B: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-((1*S*,2*R*)-2 aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (120 mg, 0,22 mmol) en DCM (30 ml) se añadieron anhídrido propiónico (34 mg, 0,26 mmol) y DMAP (2,7 mg, 0,022 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 minutos, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (81 mg, rendimiento del 64%). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z encontrado, 570,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,98 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,80-7,64 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 7,02-6,88 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 3H).

Ejemplo 43: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



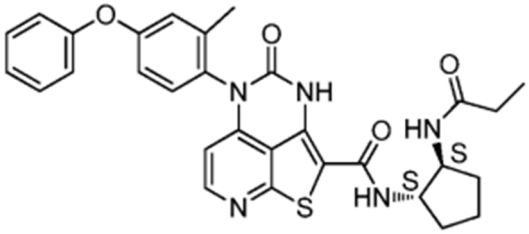
A una solución de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 38, 100 mg, 0,2 mmol) en DCM (4 mL) se añadieron formaldehído (1 ml) y $NaBH(OAc)_3$ (200 mg, 0,94 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de H_2O (10 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (41 mg, 39% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrado, 542,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31-8,27 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 1H), 3,44-3,31 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 3H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,71-1,51 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H).

Ejemplo 44: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 11, Pasos A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y terc-butilo, en el Paso A, y usando cloruro de acetilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 6 9,98 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,56 (m, 1H), 7,49 7,32 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 3H), 7,02-6,88 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 2H).

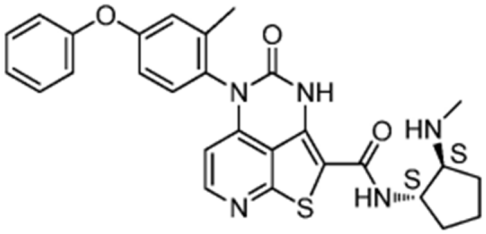
Ejemplo 45: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*S*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Paso A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo, en el Paso A.

Paso B: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*S*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Paso B. A una solución de N-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,2 mmol) en DCM (25 ml) se añadió anhídrido propiónico (31 mg, 0,24 mmol) a, seguido de DMAP. La reacción se agitó a ta durante 30 minutos, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (68 mg, 61% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,19 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,20-8,04 (m, 1H), 7,95 7,80 (m, 1H), 7,52 - 7,25 (m, 3H), 7,25 - 7,01 (m, 4H), 6,99-6,85 (m, 1H), 5,93 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,30-3,95 (m, 2H), 2,14 - 1,79 (m, 7H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,57-1,33 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

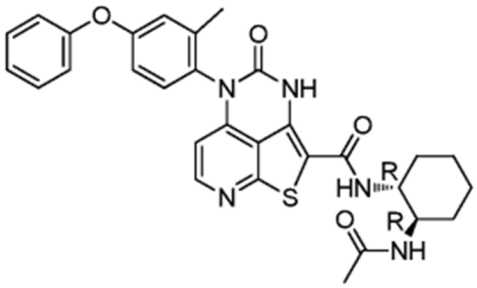
Ejemplo 46: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*S*)-2-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Paso A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo, en el Paso A.

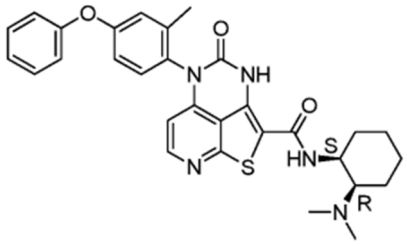
Paso B: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*S*)-2-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A un matraz de fondo redondo secado al horno bajo una atmósfera de N_2 equipado con un condensador de reflujo se añadieron N-((1*S*,2*S*)-2 aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (300 mg, 0,60 mmol), paraformaldehído (200 mg, 2,2 mmol) y tamices moleculares 4A activados en DCM anhidro (50 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM, las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo ligero (20 mg, 6,3% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,56 3,38 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 3H), 2,31-2,15 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 3H), 1,97-1,70 (m, 4H).

Ejemplo 47: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 3, Pasos A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y usando cloruro de acetilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,5Hz, 1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 3H), 2,07- 1,98 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,48-1,28 (m, 4H).

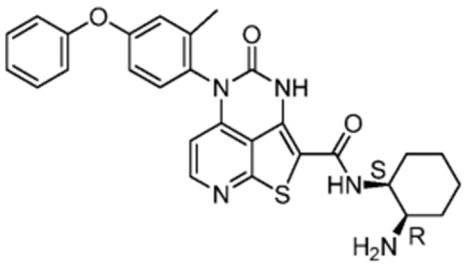
Ejemplo 48: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 3, Paso B, usando cloruro de 5-(2-metilo-4- fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenacenacetilo-2-carbonilo (intermedio 20) y N-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo; seguido de desprotección con HCl/MeOH.

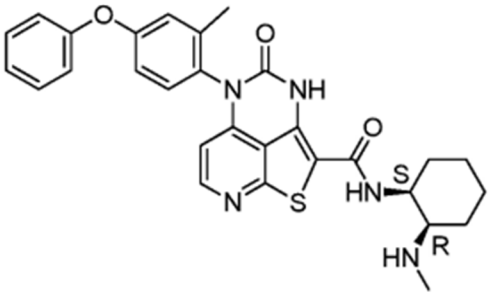
Paso B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,27 mmol) y formaldehído (0,5 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (174 mg, 0,819 mmol) a $NaH(OAc)_3$ (174 mg, 0,819 mmol) y se agitó a ta durante 16 h, se añadió en MeOH (5 ml) y se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (40 mg, 26% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrado, 542,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 y CD_3OD): δ 8,26-8,20 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,97-6,90 (m, 1H), 5,92-5,83 (m, 1H), 4,71-4,57 (m, 1H), 2,85-2,68 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,07-2,03 (m, 3H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,64-1,38 (m, 4H), 1,35-1,25 (m, 1H).

Ejemplo 49: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título fue el Ejemplo 48, producto del Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



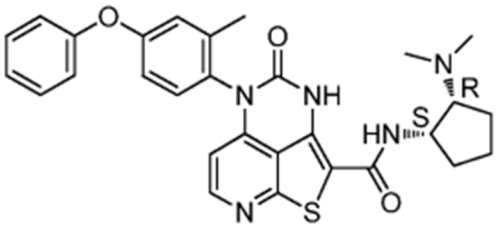
Paso A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título es el Ejemplo 48, producto del Paso A.

Paso B: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(metilenamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A un matraz de fondo redondo secado al horno bajo una atmósfera de argón equipado con un condensador de reflujo se añadieron N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol), paraformaldehído (53 mg, 0,59 mmol), tamices moleculares 4A activados (100 mg) y DCM anhidro (30 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (100 mg, 100% de rendimiento).

Paso C: (1*R*,2*S*)-N-metilo-2-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)-N-metilenociclohexanaminio. A una solución de 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(metilenamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (410 mg, 0,78 mmol) y Pd/C (10% sobre carbono, 200 mg) en MeOH/EtOAc (1/3, 30 ml) se calentó a reflujo bajo H_2 durante 72 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (280 mg, 66% de rendimiento).

Paso D: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de (TR, 2S)-N metilo-2-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)-N-metilenciclohexanaminio (280 mg, 0,52 mmol) en HCl 6,0 M/MeOH (15 mL) se calentó a reflujo durante la noche, luego se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el compuesto del título como un amarillo sólido (162 mg, 59,3% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrado, 528,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

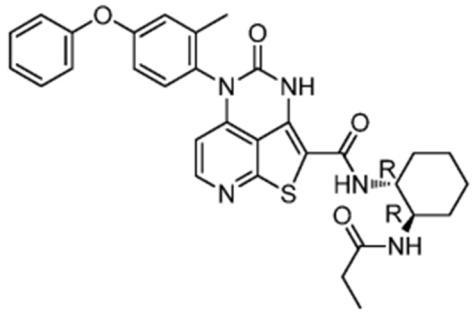


Paso A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacecenatileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,58; m/z encontrado, 500,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 5H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H).

Paso B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió formaldehído (98 mg, 3,3 mmol) y se agitó a ta durante 10 minutos, luego $NaBH(OAc)_3$ (318 mg, 1,50 mmol) se añadió y se agitó a ta durante la noche. El pH se ajustó a pH >7 con 2 M acuoso NaOH. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea y TLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (56 mg, 35% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$,

527,6; m/z encontrado, 528,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,25 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,04-5,95 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 1H), 2,53-2,33 (m, 6H), 2,15-1,99 (m, 5H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 52: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

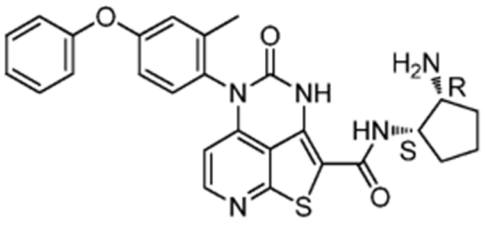


Paso A: ((1*R*,2*R*)-2-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato de *terc*-Butilo. Una solución de cloruro de 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 8, 980 mg, 2,25 mmol), terc-butilo *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato (1,0 g, 4,7 mmol) y trietilamina (227 mg, 2,25 mmol) en DCM (10 ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con H_2O (10 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,3 g, 94% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{35}N_5O_5S$, 613,73; m/z encontrado, 614,1 $[M+H]^+$.

Paso B: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de ((1*R*,2*R*)-2-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato (1,3 g, 2,1 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió HCl concentrado (2 ml) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se interrumpió con H_2O (10 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (800 mg, 73,5% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,61; m/z encontrado, 514,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16-8,12 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,91-5,85 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 5H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 4H).

Paso C: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,50 mmol) en DCM (5 ml) se añadió propanoato de propanoílo (38 mg, 0,29 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se interrumpió con H_2O (10 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (108 mg, 65,0% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z encontrado, 570,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,5Hz, 1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 5H), 2,06- 1,99 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,50-1,29 (m, 4H), 1,06-0,96 (m, 3H).

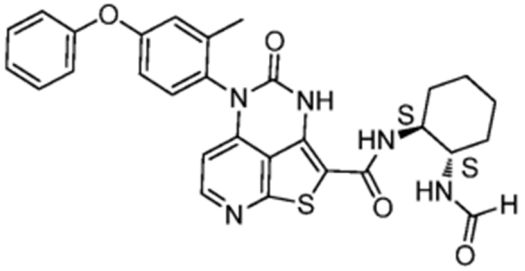
Ejemplo 53: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título es el producto del Paso A, Ejemplo 51. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,04 7,01 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 5H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H).

Ejemplo 54: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Formamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-

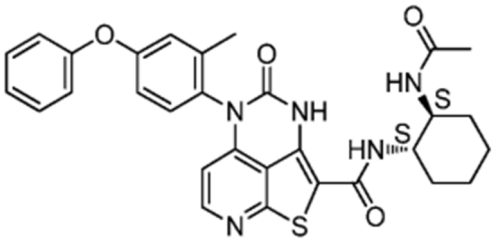
triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo, en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,61; m/z encontrado, 514,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,28 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H).

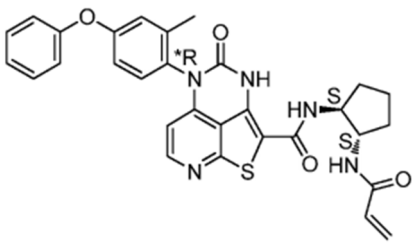
Paso B: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Formamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-((1*S*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 58, 130 mg, 0,25 mmol) y DMAP (10 mg, 0,082 mmol) en DCM (5 ml) se añadió propanoato de propanoílo (33 mg, 0,25 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (63 mg, 46% de rendimiento) y 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*S*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 60). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,20 (s, 1H), 8,42-8,26 (m, 1H), 8,14-7,87 (m, 3H), 7,52-7,33 (m, 3H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 3H), 7,04-6,92 (m, 1H), 6,05-5,89 (m, 1H), 3,94-3,66 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 3H).

Ejemplo 55: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 11, Pasos A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo, en el Paso A, y cloruro de acetilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,17 (s, 1H), 8,40-8,20 (m, 1H), 8,05-7,78 (m, 2H), 7,48-7,31 (m, 3H), 7,27-7,05 (m, 4H), 7,04-6,91 (m, 1H), 6,04-5,85 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,31 1,23 (m, 3H).

Ejemplo 56: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

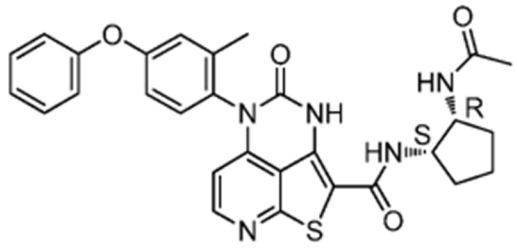


Paso A: N-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó

de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenacenatileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo.

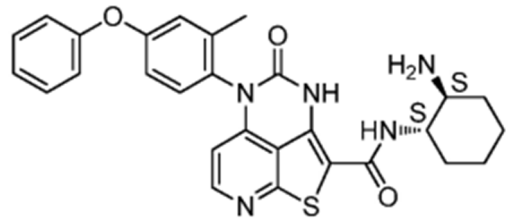
Paso B: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,38-8,23 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,28-6,17 (m, 2H), 6,09-6,00 (m, 1H), 5,67-5,54 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 2,23-2,07 (m, 5H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 57: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



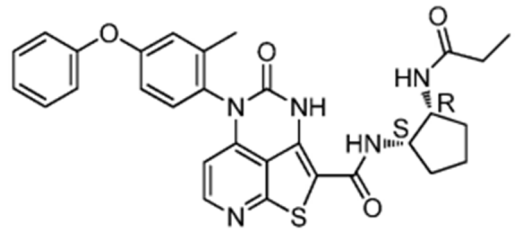
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 11, Paso B, usando N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida, Ejemplo 51, producto de el Paso A, y cloruro de acetilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,78-1,56 (m, 3H).

Ejemplo 58: *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida



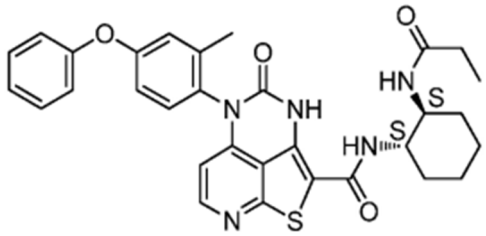
El compuesto del título es el producto del Paso A, Ejemplo 54. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,28 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 59: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



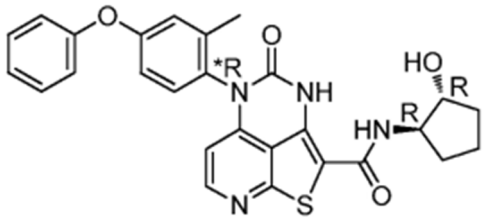
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 11, Paso B, usando N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida, Ejemplo 51, producto del Paso A, y cloruro de propanoilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cd3od) d 8,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,76-1,58 (m, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 60: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*S*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



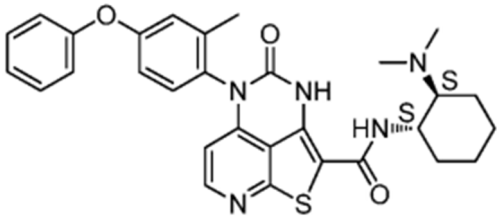
A una solución de N-((1*S*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 58, 130 mg, 0,25 mmol) y DMAP (10 mg, 0,082 mmol) en DCM (5 ml) se añadió propanoato de propanoilo (33 mg, 0,25 mmol) y se agitó a ta durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (36 mg 25% de rendimiento) y N-((1*S*,2*S*)-2-Formamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 54). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z encontrado, 570,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



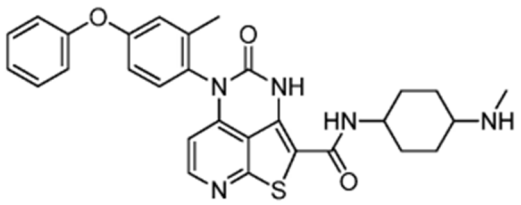
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Pasos A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33-8,25 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,06-6,00 (m, 1H), 4,19-4,06 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 -1,93 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 62: *N*-((1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución de *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 58, 63 mg, 0,12 mmol) y formaldehído (0,3 ml) en MeOH (5 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (78 mg, 0,37 mmol) y se agitó a ta durante 1 h, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (45 mg, rendimiento del 63%). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrado, 542,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,40-8,24 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 4,31-4,17 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,89 -2,76 (m, 6H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H).

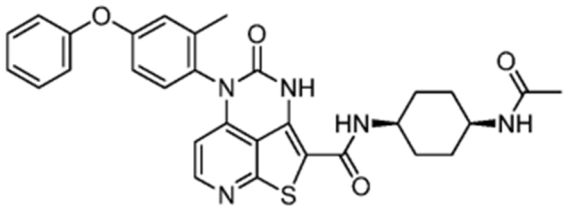
Ejemplo 63: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(4-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-(4-oxociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de *N*-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 15, 150 mg, 0,30 mmol) y (1,1-diacetoxi-3-oxo-isobenzofuran-1-ilo) (250 mg, 0,60 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a ta durante 16 horas. A la mezcla se le añadió agua y DCM y se filtró. La capa orgánica se recogió, se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título (138 mg, rendimiento del 90,0%).

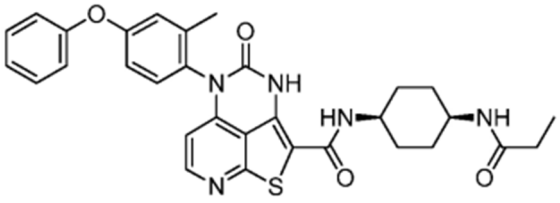
Paso B: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(4-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-(4-oxociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (154 mg, 0,301 mmol) y metilamina en MeOH (0,5 ml) en DCM (5 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (200 mg, 0,94 mmol) y se agitó a ta durante 16 horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa 1 M de NH_3 y DCM. La capa orgánica se recogió, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (36 mg, 22% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrado, 528,3 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, una mezcla de CD_3OD y DMSO-d_6): δ 8,09-8,03 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 5,75-5,67 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 7H), 1,43 1,24 (m, 4H).

Ejemplo 64: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



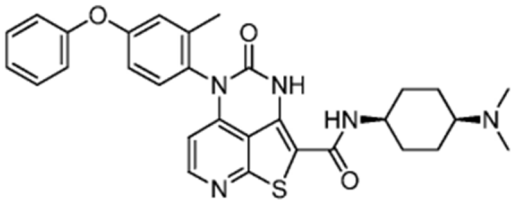
A una solución de N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 25, 150 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (340 mg, 0,90 mmol) en DCM (10 ml) en DCM (10 ml) se añadió anhídrido acético (30 mg, 0,30 mmol) y se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (103 mg, 62,0% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 553,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,17 (br, 1H), 8,37-8,24 (m, 1H), 7,96-7,82 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,15-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,02-5,89 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,64-1,48 (m, 4H).

Ejemplo 65: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



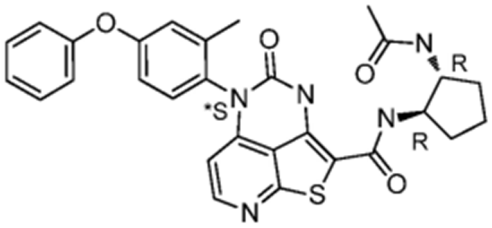
A una solución de N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 25, 154 mg, 0,300 mmol) y trietilamina (342 mg, 0,900 mmol) en DCM (10 mL) se añadió propanoato de propanoílo (28 mg, 0,21 mmol) y se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (76 mg, 44% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z encontrado, 570,3 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, una mezcla de CD_3OD y DMSO-d_6): δ 8,33-8,20 (m, 1H), 7,59-7,46 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 3H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,02-5,85 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,71-1,50 (m, 8H), 0,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 66: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución de N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 25,150 mg, 0,30 mmol), formaldehído (37% en agua) en DCM se añadió $NaBH(OAc)_3$ y se agitó a ta durante 16 horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa 1 M de NH_3 y DCM. La capa orgánica se recogió, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (100 mg, 61% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrado, 542,3 $[M+H]^+$.

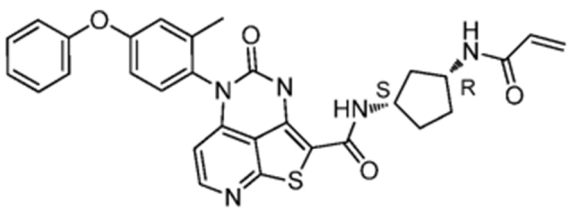
Ejemplo 67: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo.

Paso B: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (28,5 mg, 0,0570 mmol) y trietilamina (65 mg, 0,17 mmol) en DCM (10 ml) se añadió anhídrido acético (5,8 mg, 0,57 mmol) de anhídrido acético (5,8 mg, 0,57 mmol) a ta durante 15 minutos. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (25 mg, 810% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,21 (br, 1H), 8,35-7,99 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,98-5,80 (m, 1H), 4,17-4,01 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,44 1,36 (m, 1H).

Ejemplo 68: *N*-((1*S*,3*R*)-3-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

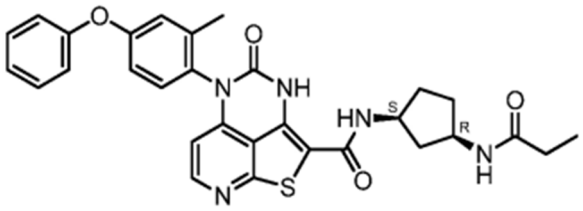


Paso A: *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 1) y terc-butilo *N*-[(1*R*,3*S*)-3 aminociclopentilo]carbamato, en el paso A.

Paso B: *N*-((1*S*,3*R*)-3-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B. MS

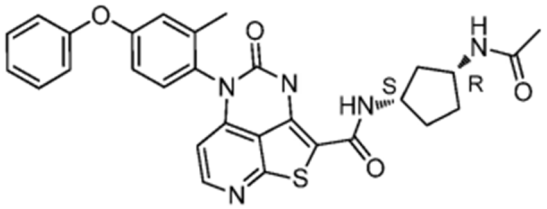
(ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 610,21-10,10 (m, 1H), 8,34 8,28 (m, 1H), 8,27-8,11 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13 7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,26-6,16 (m, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 6,00 5,89 (m, 1H), 5,59-5,52 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,64-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 69: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



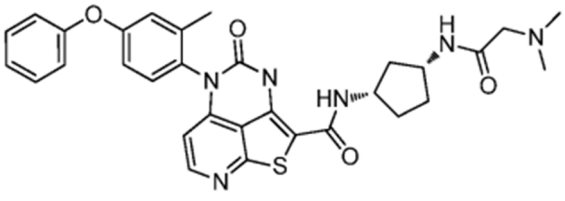
A una solución de N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 68, producto del Paso A, 150 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (91 mg, 0,90 mmol) en DCM (10 ml) se añadió propanoato de propanoílo (39 mg, 0,30 mmol) y se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (140 mg, 83% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,3 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,14 (br, 1H), 8,34-8,16 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,98-5,86 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 5H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 70: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución de N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5 Se añadió anhídrido acético (30 mg, 0,29 mmol) a 8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 68, producto del Paso A, 150 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (91 mg, 0,90 mmol) en DCM (10 ml) y 30 mg, 0,29 mmol. se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (130 mg, 32% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,3 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,14 (s, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,22-8,12 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 5,99-5,92 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,59-1,43 (m, 2H).

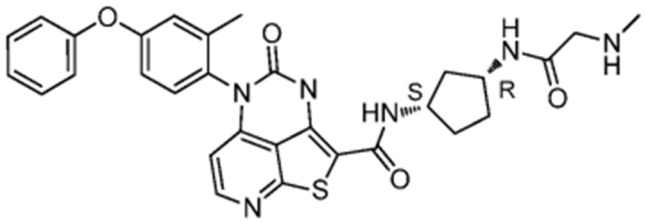
Ejemplo 71: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución de N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 68, producto del Paso A, 150 mg, 0,30 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) y trietilamina (91 mg, 0,90 mmol) en DMF (3 ml) se añadió ácido 2-(dimetilamino)acético (37 mg, 0,36 mmol) y se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (70 mg, 39% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z

encontrado, 585,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD y DMSO-d_6): δ 8,28-8,21 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 5,97-5,89 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,66 1,58 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H).

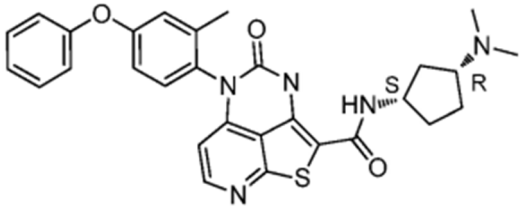
Ejemplo 72: 5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Metilo(2-(((1*S*,3*R*)-3-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de N-Boc-N-metilglicina (0,14 g, 0,74 mmol), HATU (0,274 g, 0,720 mmol) y trietilamina (0,182 g, 1,80 mmol) en DMF (3 mL) se agregó N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 68, producto del Paso A, 0,30 g, 0,60 mmol) y agitado a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (362 mg, 90,0% de rendimiento).

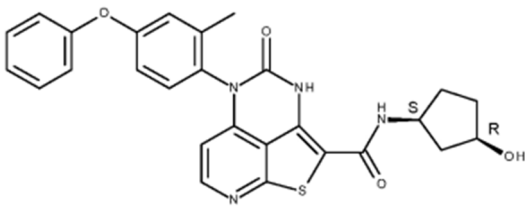
Paso B: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de metilo(2-(((1*S*,3*R*)-3-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (362 mg, 0,540 mmol), HCl concentrado (1,0 ml) y MeOH (5 ml) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró a la sequedad. El residuo se dispersó entre una solución acuosa de 1 M NH_4OH y DCM. La capa orgánica se recogió y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (267 mg, 82% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_3ON_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD/DMSO-d_6): δ 8,21-8,14 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,59 1,51 (m, 1H).

Ejemplo 73: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



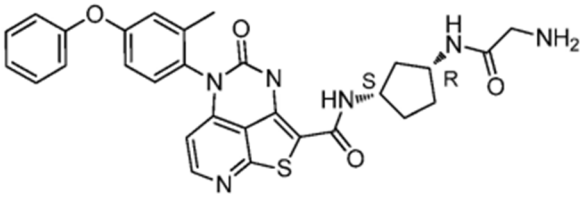
A una solución de N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 68, producto del Paso A, 150 mg, 0,30 mmol) y formaldehído (37% en agua, 1,0 ml) en DCM (10 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (318 mg, 1,50 mmol) y se agitó a ta durante 6 horas. A la mezcla se le añadió NH_3 acuoso 1 M y DCM. La capa orgánica se recogió, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (109 mg, 67,0% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrado, 528,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6/CD_3OD): δ 8,23-8,17 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 5,91-5,85 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,21 2,13 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,56 -1,48 (m, 1H).

Ejemplo 74: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y (1*R*,3*S*)-3-aminociclopentanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,15 (s, 1H), 8,35-8,25 (m, 1H), 8,11-7,97 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,98-5,91 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H).

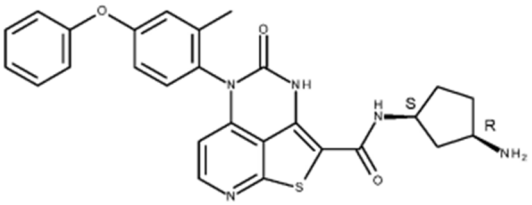
Ejemplo 75: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *terc*-Butilo (2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-2-oxoetilo)carbamato. Una solución de N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro 3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 68, producto del Paso A, 0,15 g, 0,30 mmol), N-Boc-glicina (0.037 g, 0,21 mmol), HATU (0,137 g, 0,360 mmol) y trietilamina (0,091 g, 0,91 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (177 mg, 90,0% de rendimiento).

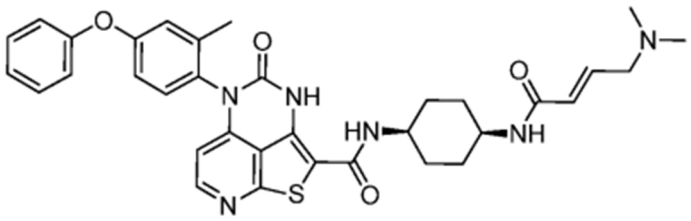
Paso B: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de terc-butilo (2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxanido)ciclopentilo)amino)-2-oxoetilo)carbamato (177 mg, 0,270 mmol) en HCl concentrado (1 ml) y MeOH (5 ml) se concentró a sequedad. El residuo se dispersó entre solución acuosa 1 M de NH_4OH y DCM. La capa orgánica se recogió y se purificó por cromatografía de columna instantánea, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (130 mg, 85% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,2 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD y DMSO-d_6): δ 8,24-8,16 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,92-5,83 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,68 -1,59 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H).

Ejemplo 76: *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD y DMSO-d_6): δ 8,06-8,03 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 5,73-5,69 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,43 2,34 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H).

Ejemplo 77: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

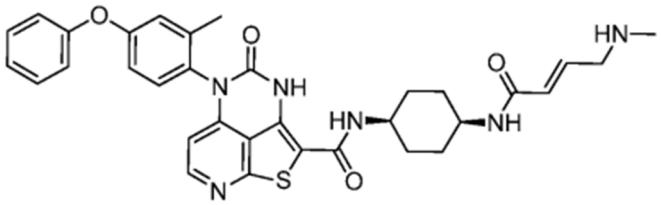


Paso A: *terc*-Butilo ((E)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)carbamato. A una solución de ácido (E)-4-(terc-butoxicarbonilamino)but-2-enoico (Intermedio 34, 150 mg, 0,75 mmol), HATU (190 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (101 mg, 1,00 mmol) en DMF (2 ml) se añadió N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 25, 154 mg, 0,300 mmol) y se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (30 mg, 14% de rendimiento).

Paso B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((E)-4-Aminobut-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de ((E)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)carbamato de *terc*-butilo (56 mg, 0,080 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl acuoso concentrado (0,2 ml). La mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (48 mg, 99% de rendimiento).

Paso C: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-((1*S*,4*S*)-4-((E)-4-aminobut-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (32 mg, 0,054 mmol) y formaldehído (37% en agua, 1,0 ml) en DCM (10 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (200 mg, 0,94 mmol) y se agitó a ta durante 16 horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de 1 M NH_4OH y DCM. La capa orgánica se recogió, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía de columna instantánea, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, 43% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{36}N_6O_4S$, 624,8; m/z encontrado, 625,3 $[M+H]^+$.

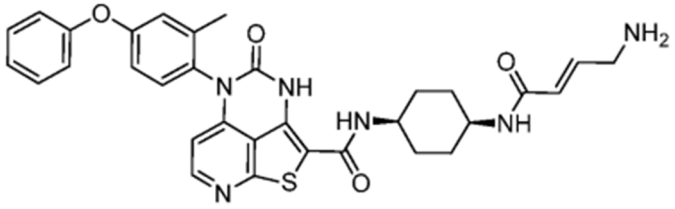
Ejemplo 78: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,4*S*)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *terc*-Butilo metilo ((E)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)carbamato. Una solución de N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 25, 100 mg, 0,20 mmol), ácido (E)-4-(terc-butoxicarbonilamino)but-2-enoico (Intermedio 34, 43 mg, 0,20 mmol), HATU (114 mg, 0,300 mmol) y la trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (71 mg, 50% de rendimiento).

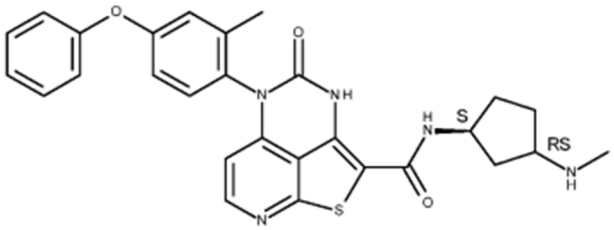
Paso B: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,4*S*)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de metilo((E)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)carbamato de *terc*-butilo (71 mg, 0,10 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió HCl acuoso concentrado (0,5 ml). La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se dispersó entre DCM y NH_4OH acuoso al 10%. La capa orgánica se recogió, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía de columna instantánea, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (22 mg, 35% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{34}N_6O_4S$, 610,7; m/z encontrado, 611,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((E)-4-Aminobut-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título es el producto del Paso B, Ejemplo 77. MS (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{32}N_6O_4S$, 596,7; m/z encontrado, 597,3 $[M+H]^+$.

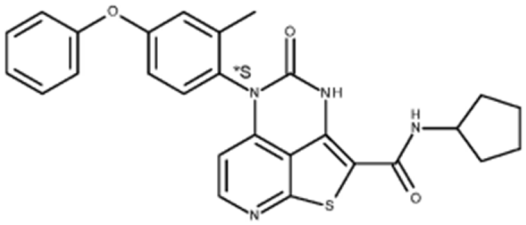
Ejemplo 80: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: (S)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-(3-oxociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de N-((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 74, 250 mg, 0,50 mmol) y periodinano Dess-Martin (424 mg, 1,00 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua y DCM a la mezcla y luego se filtró. La capa orgánica se recogió, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título (249 mg, 100% de rendimiento).

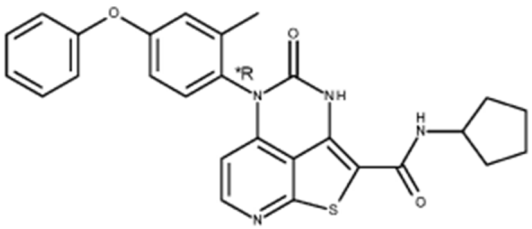
Paso B: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de (S)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-(3-oxociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (249 mg, 0,499 mmol) y una solución metanólica de metilamina (1,0 ml) en DCM (8 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (318 mg, 1,50 mmol) y se agitó a ta durante 6 horas. La mezcla se dispersó entre DCM y agua. La capa orgánica se recogió, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea y luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, 8% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD y DMSO-d_6): δ 8,09-8,03 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,14-2,04 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 81: N-Ciclopentilo-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



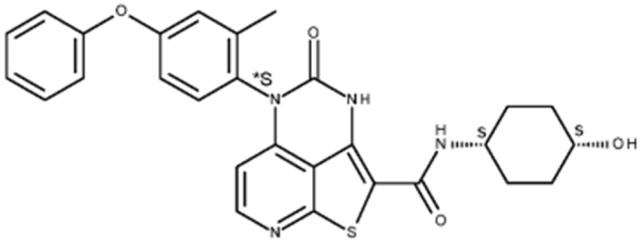
Se realizó una purificación quiral en N-ciclopentilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 28; 794 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% de CO_2, 40% de MeOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *S; 67 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_3S$, 484,6; m/z encontrado, 484,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 7,23 - 6,88 (m, 6H), 6,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 5H), 1,81 - 1,59 (m, 4H), 1,51 (ddq, *J* = 13,5,8,6, 6,7 Hz, 2H).

Ejemplo 82: *N*-Ciclopentilo-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



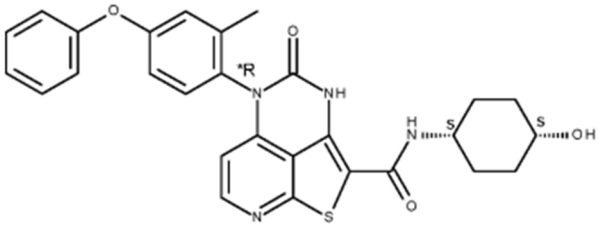
Se realizó una purificación quiral en N-ciclopentilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 28; 794 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% de CO_2, 30% de MeOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *R; 67 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_3S$, 484,6; m/z encontrado, 484,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,25 - 6,91 (m, 6H), 6,00 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (h, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 5H), 1,79 - 1,62 (m, 4H), 1,62 - 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 83: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



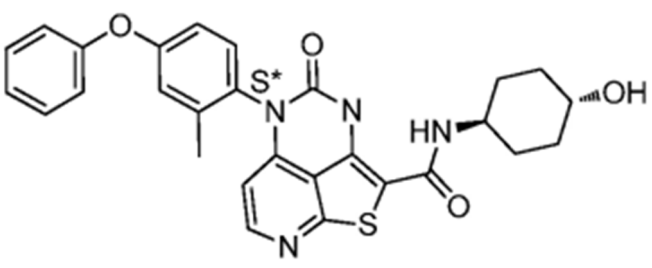
Se realizó una purificación quiral en N-ciclopentilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 16, 843 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 55% de CO_2, 45% de MeOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *S; 37 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 9,44 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 6,91 (m, 7H), 6,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,84 - 1,66 (m, 8H).

Ejemplo 84: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



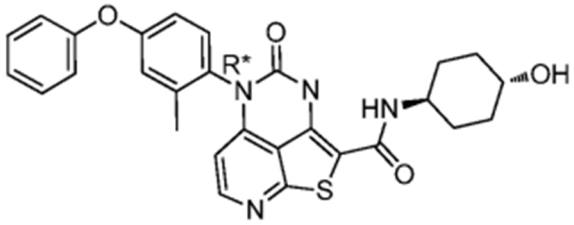
Se realizó una purificación quiral en N-ciclopentilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 16, 843 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 55% de CO_2, 45% de MeOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *R; 35 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



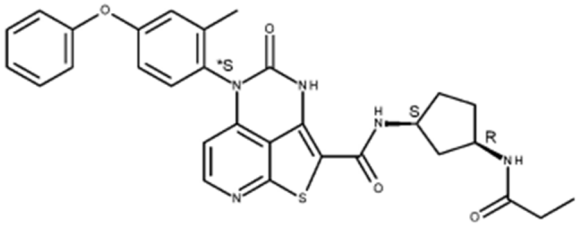
Se realizó una purificación quiral en *N*-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 15; 843 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OD-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de CO_2, 30% de EtOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *S; 18 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,47 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,07 (m, 4H), 7,07 - 6,91 (m, 2H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 1H), 3,76 3,59 (m, 1H), 2,20 - 2,00 (m, 7H), 1,53 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 1H).

Ejemplo 86: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Se realizó una purificación quiral en *N*-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 15; 843 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OD-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de CO_2, 30% de EtOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *R; 18 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,47 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 2H), 7,23 - 7,07 (m, 4H), 7,06 - 6,90 (m, 2H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 1H), 3,75 3,67 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 7H), 1,54 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 2H), 1,27 - 1,21 (m, 1H).

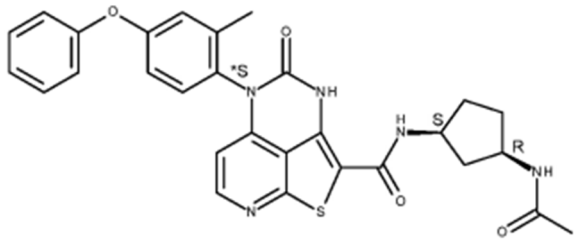
Ejemplo 87: 5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3 propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el terc-butilo *N*-[(1*R*,3*S*)-3 aminociclopentilo]carbamato, en el Paso A.

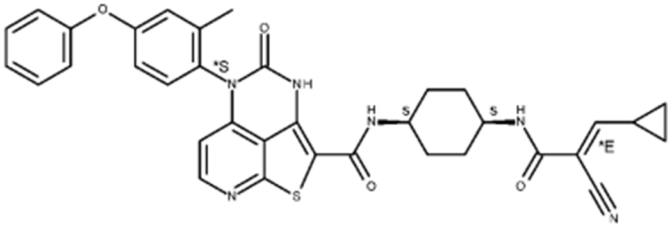
Paso B: 5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-((1*S*,3*R*)-3 aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (90 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (57 mg, 0,56 mmol) en DCM (5 ml) se añadió propanoato de propanoílo (24 mg, 0,18 mmol) y se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (53 mg, 51% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,15 (s, 1H), 8,33-8,26 (m, 1H), 8,25-8,12 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,98-5,89 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 5H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 88: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución de *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 87, producto del Paso A, 90 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (57 mg, 0,56 mmol) en DCM (5 ml) se añadió anhídrido acético (24 mg, 0,24 mmol) y se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (53 mg, 53% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,4 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,16 (s, 1H), 8,37-8,12 (m, 2H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,97-5,87 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H).

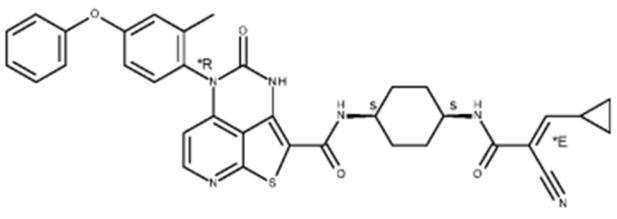
Ejemplo 89: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2 carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 7 usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 1) y ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el paso A.

Paso B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Se realizó una purificación quiral en *N*-((1*S*,4*S*)-4-((**E*)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (29,5 mg) a través de SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *S; 10 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{32}N_6O_4S$, 632,7; m/z encontrado, 632,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,49 - 6,84 (m, 9H), 6,08 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,14 - 3,88 (m, 2H), 2,17 - 1,68 (m, 12H), 1,38 - 1,18 (m, 3H), 1,03 - 0,79 (m, 2H).

Ejemplo 90: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((**E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida

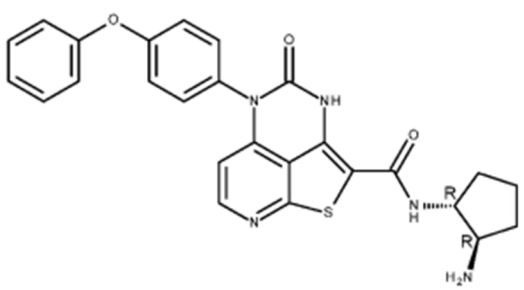


Paso A: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó usando los pasos A-B en el Ejemplo 19 (43 mg).

Paso B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Se realizó una purificación quiral en N-((1*S*,4*S*)-4-((**E*)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-

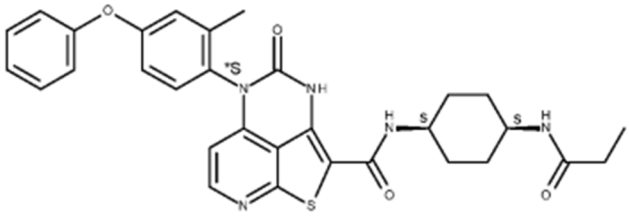
triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 19; 29,5 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *R; 11 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{32}N_6O_4S$, 632,7; m/z encontrado, 632,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,49 - 6,87 (m, 9H), 6,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 2H), 2,17 - 1,68 (m, 12H), 1,37 - 1,23 (m, 3H), 1,05 - 0,77 (m, 3H).

Ejemplo 91: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida



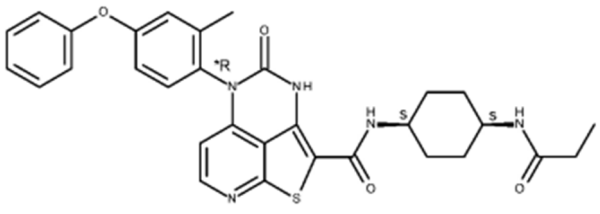
A un vial de centelleo seco bajo Ar con una barra de agitación que contiene (1*R*,2*R*)-*trans*-N-Boc-1,2 ciclopentanodiamina (306,6 mg, 1,531 mmol), diisopropiletilamina (0,525 mL, 3,00 mmol) y THF (4 mL) se añadió lentamente a temperatura ambiente cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9, 10 ml, 0,1 M, 1 mmol) gota a gota con una jeringa y se agitó a ta. Se formó un precipitado en la solución de reacción, que se filtró y se enjuagó con éter. El residuo se disolvió en DCM y se añadió un exceso de HCL en dioxano (4 M, 5 ml) y se agitó durante 90 minutos a 50ºC. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (189,1 mg, 38,94% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrado, 486,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Se realizó una purificación quiral en 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 65; 76 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OD-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de CO_2, 50% de EtOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *S; 33 mg, 17% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z encontrado, 569,2 $[M+H]^+$.

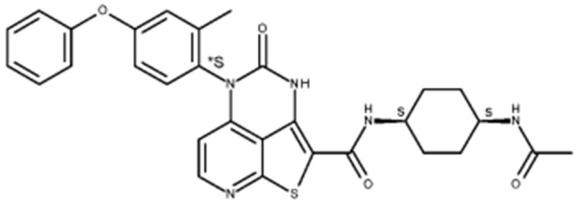
Ejemplo 93: 5-(**R*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Se realizó una purificación quiral en 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 65; 76 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OD-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de CO_2, 50% de EtOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *R; 30 mg, 16% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z encontrado, 569,2 $[M+H]^+$.

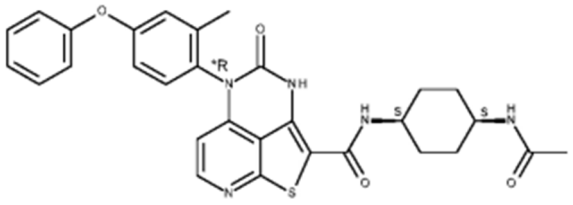
Ejemplo 94: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida.



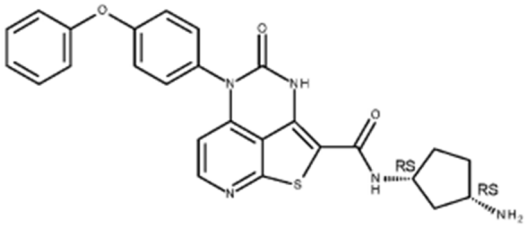
Se realizó una purificación quiral en *N*-((1*S*,4*S*)-4-acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 64; 103 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OD-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de CO_2, 50% de EtOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *S; 36 mg, 19% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,7; m/z encontrado, 555,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Se realizó una purificación quiral en N-((1*S*,4*S*)-4-acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 64; 103 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OD-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de CO_2, 50% de EtOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *R; 36 mg, 19% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,7; m/z encontrado, 555,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 9,48 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,22 7,14 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,03 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 49,6, 7,4 Hz, 2H), 4,20 - 3,87 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 4H), 1,81 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,68 (m, 2H).

Ejemplo 96: *N*-(rac-(1,3-cis)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida

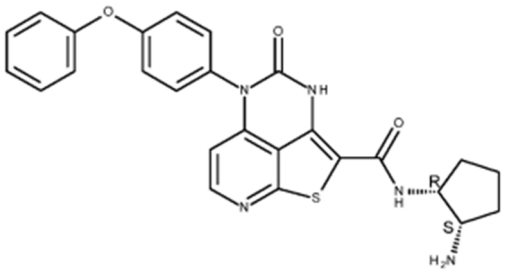


Paso A: (3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato de terc-butilo racémico. A un vial de centelleo seco bajo Ar con una barra de agitación que contiene *rac*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo (295 mg, 1,48 mmol), THF (4 ml) y DIPEA (0,525 ml, 3 mmol) se añadió lentamente (gota a gota) a ta cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9, 10 ml, 0,1 M, 1 mmol). Cuando LCMS mostró que la reacción se había completado, la reacción se concentró hasta sequedad y se disolvió en DCM.

Paso B: *N*-(rac-(1,3-cis)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de (3-(4-oxo-5-(4 fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato de *terc*-butilo racémico en HCl en dioxano (4 M, 5 ml) se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en DMF y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (231,6 mg, 47,70% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrado, 486,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,14 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 4H), 7,22 - 7,02 (m, 5H), 6,01 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 2,60 - 2,46 (m, 1H), 2,21 - 1,60 (m, 5H).

Ejemplo 97: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-

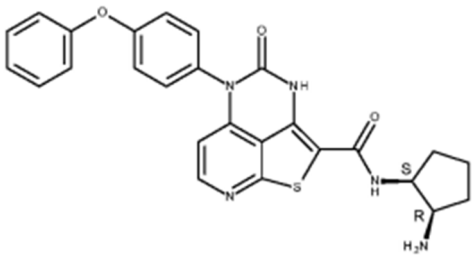
carboxamida.



Paso A: *terc*-Butilo ((1*S*,2*R*)-2-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato. A un vial de centelleo seco bajo Ar con una barra de agitación que contiene ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de terc-butilo (301,2 mg, 1,504 mmol), THF (4 ml) y diisopropiletilamina (0,525 ml, 3,00 mmol) se añadió lentamente (gota a gota) a ta cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (intermedio 9, 10 ml, 0,1 M, 1 mmol). El progreso de la reacción se controló por LCMS. Se formó un precipitado que se filtró y se enjuagó con éter.

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El precipitado del Paso A se disolvió en DCM y se añadió un exceso de HCl en dioxano (4 M, 5 ml) y se agitó a 50°C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMF y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (142,3 mg, 29,31% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrado, 486,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,24 (s, 1H), 7,48 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,03 (m, 6H), 6,11 (s, 1H), 4,59 - 4,38 (m, 1H), 3,78 - 3,58 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 1,98 - 1,65 (m, 4H).

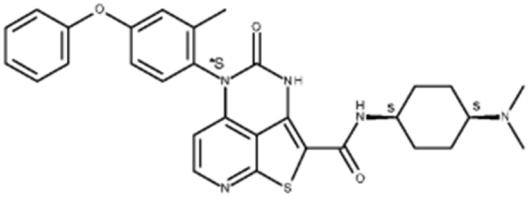
Ejemplo 98: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: ((1*R*,2*S*)-2-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato de terc-butilo. A un vial de centelleo seco bajo Ar con una barra de agitación que contiene (1*R*,2*S*)-2-amino-1-(N-Boc-amino)ciclopentano (296,5 mg, 1,480 mmol), THF (4 ml) y diisopropiletilamina (0,525 mL, 3,00 mmol) se añadieron lentamente (gota a gota) a ta cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9, 10 ml, 0,1 M, 1 mmol). El progreso de la reacción se controló por LCMS. Se formó un precipitado que se filtró y se enjuagó con éter.

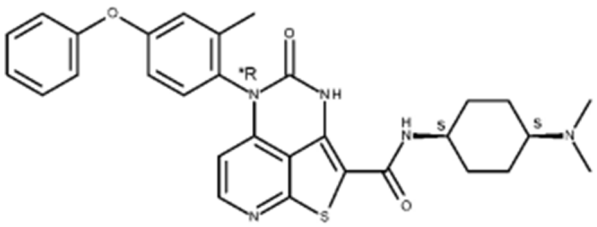
Paso B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El precipitado, del Paso A, se disolvió en DCM y se añadió un exceso de HCl en dioxano (4 M, 5 ml) y se agitó a 50°C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMF y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (126,6 mg, 26,07% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrado, 486,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,24 (m, 4H), 7,21 - 7,04 (m, 5H), 6,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,56 - 4,43 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,28 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,58 (m, 4H).

Ejemplo 99: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



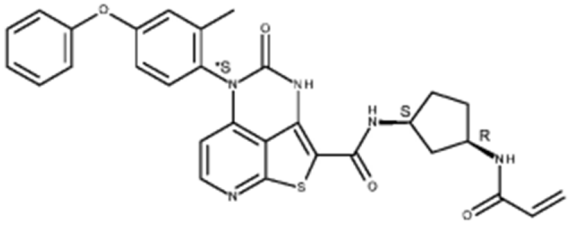
Se realizó una purificación quiral en N-((1*S*,4*S*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 66; 100 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% CO_2, 30% EtOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero *S; 30 mg, 17% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrado, 541,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,27 (s, OH), 7,23 7,06 (m, 4H), 7,03 - 6,89 (m, 2H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,18 (dq, *J* = 6,7, 3,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,13 (s, 4H), 1,92 - 1,55 (m, 8H).

Ejemplo 100: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(**R*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



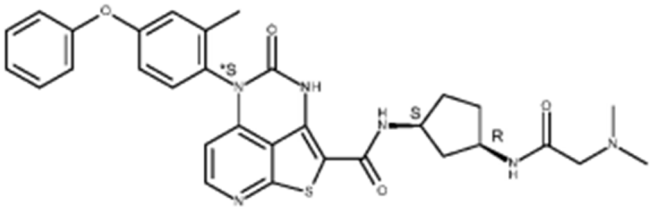
Se realizó una purificación quiral en N-((1*S*,4*S*)-4-(dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 66; 100 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% CO_2, 30% EtOH) para dar el compuesto del título (como el atropisómero **R*; 32 mg, 18% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrado, 541,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,25 7,06 (m, 4H), 7,06 - 6,92 (m, 2H), 6,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,13 (s, 4H), 1,92 - 1,63 (m, 8H).

Ejemplo 101: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo (Intermedio 37) en el Paso A. MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,16 (s, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 8,26-8,10 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,25-6,16 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 5,97-5,90 (m, 1H), 5,58-5,52 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H).

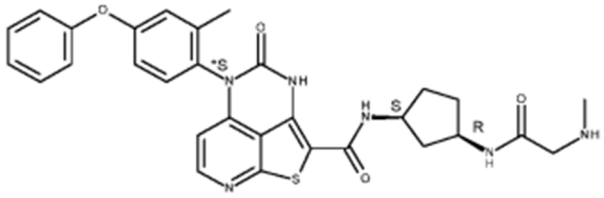
Ejemplo 102: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una mezcla de ácido 2-(dimetilamino)acético (32 mg, 0,31 mmol), HATU (119 mg, 0,313 mmol) y trietilamina (95 mg, 0,94 mmol) en DMF (3 ml) se añadió N-((1*S*,3*R*)-3 aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 87, producto del Paso A, 156 mg, 0,312 mmol) y se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna y luego por TLC preparativa para

producir el compuesto del título (59 mg, 96% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,4 $[M+H]^+$.

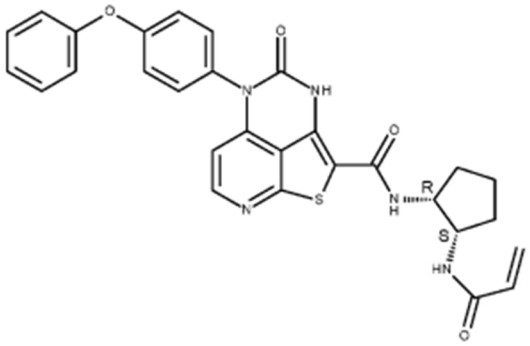
Ejemplo 103: 5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: metilo(2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-2-oxoetilo)carbamato de *terc*-butilo. A una mezcla de Boc-sarcosina (31 mg, 0,16 mmol), HATU (61 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (49 mg, 0,48 mmol) en DMF (3 ml) se añadió N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 87, producto del Paso A, 80 mg, 0,16 mmol) y se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el compuesto del título (107 mg, 100% de rendimiento).

Paso B: 5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de metilo(2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-2-oxoetilo)carbamato de *terc*-butilo (107 mg, 0,16 mmol) en HCl concentrado (1 ml) y MeOH (5 ml) se concentró a sequedad. El residuo se dispersó entre una solución acuosa de 1 M NH_3 y DCM. La capa orgánica se recogió y se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 63% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104: N-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



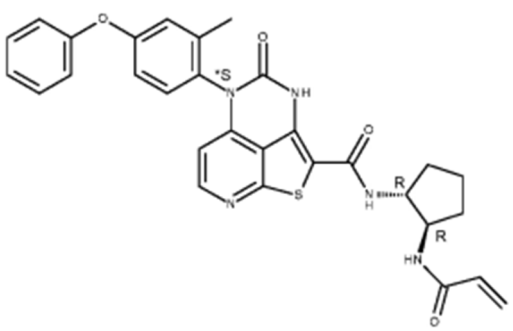
Paso A: ((1*S*,2*R*)-2-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato de *terc*-butilo. A un vial de centelleo seco bajo Ar que contiene una barra de agitación se añadieron N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de terc-butilo (301,2 mg, 1,504 mmol), THF (4 ml) y diisopropiletilamina (0,525 ml, 3,00 mmol). Se añadió cloruro de 4-oxo-5-(4 fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9, 10 ml, 0,1 M, 1 mmol) gota a gota a la solución de reacción anterior. Un precipitado sólido que se formó se filtró y se enjuagó con éter. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. ((1*S*,2*R*)-2-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato de *terc*-butilo se disolvió en DCM y se añadió un exceso de HCl en dioxano (4 M, 5 ml) y se hizo reaccionar durante 90 minutos a 50ºC. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa básica para producir el compuesto del título (142 mg, 29,3% de rendimiento).

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A un pequeño vial de microondas secado al horno bajo argón se añadieron *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (45,8 mg, 0,094 mmol), DCM (1,0 ml) y trietilamina (0,067 ml, 0,47 mmol). El vial se enfrió a -20°C en un baño de hielo/acetona y se añadió gota a gota una solución de 0,17 ml de cloruro de prop-2-enoilo en DCM (0,5 ml en 10 ml de DCM) durante

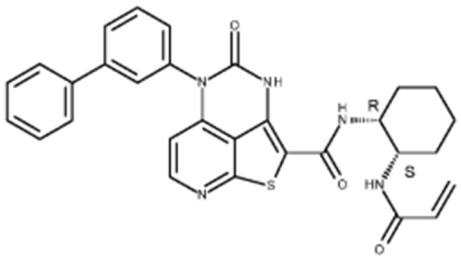
10-15 minutos y luego se dejó calentar a ta lentamente durante 5 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía instantánea en columna, y luego por HPLC básica de fase inversa para producir el compuesto del título (7,6 mg, 15% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrado, 540,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,26 (s, 1H), 7,49 - 7,27 (m, 4H), 7,27 - 7,04 (m, 5H), 6,38 - 6,04 (m, 3H), 5,61 (dd, *J* = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 2H), 2,16 - 1,99 (m, 2H), 1,99 - 1,55 (m, 4H).

Ejemplo 105: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



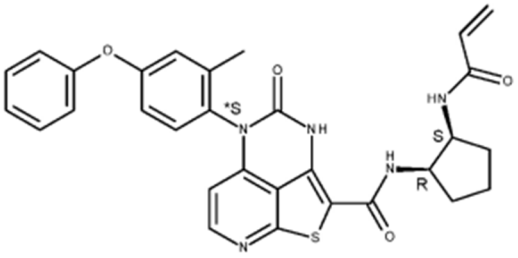
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1R,3R)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,30-7,24 (mz, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,29-6,15 (m, 2H), 6,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,33- 4,16 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 5H), 1,87 1,75 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 106: 5-([1,1'-bifenilo]-3-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-([1,1'-bifenilo]-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 19) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_3S$, 537,6; m/z encontrado, 538,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,94 (s, 1H), 8,33-8,22 (m, 1H), 7,87-7,73 (m, 4H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,45-6,34 (m, 1H), 6,16-6,08 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 5,62-5,52 (m, 1H), 4,27-4,11 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 1,76-1,60 (m, 4H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H).

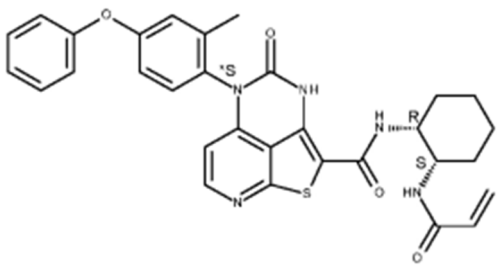
Ejemplo 107: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN

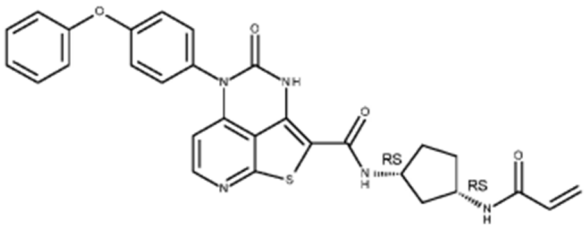
QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo en el Paso A. MS (ESI): calc. en masa. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,00 6,92 (m, 1H), 6,31-6,14 (m, 2H), 6,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,65-5,56 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 5H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Ejemplo 108: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



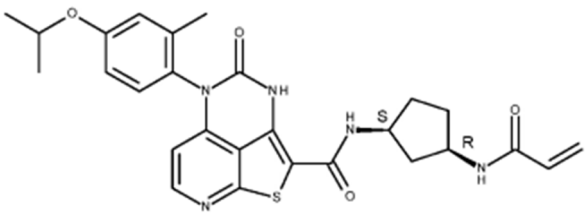
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de *terc*-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrado, 568,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,97 (s, 1H), 8,36-8,24 (m, 1H), 7,96-7,71 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,45-6,33 (m, 1H), 6,18-6,08 (m, 1H), 6,00-5,88 (m, 1H), 5,62-5,53 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,76-1,61 (m, 4H), 1,59 1,51 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 109: *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, usando cloruro de 4-oxo-5-(4 fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y *rac*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrado, 540,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,23 7,10 (m, 5H), 6,41 (dd, *J* = 16,8, 1,3 Hz, 1H), 6,16 - 6,04 (m, 2H), 5,69 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,79 - 3,49 (m, 1H), 2,46 - 1,75 (m, 6H).

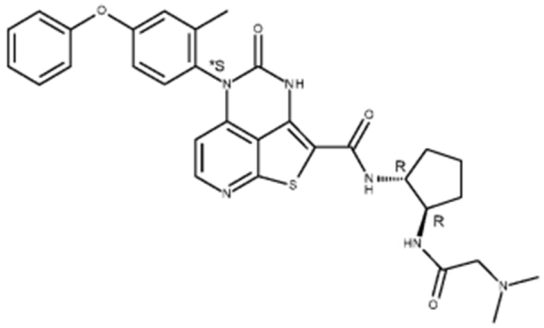
Ejemplo 110: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31) y N-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z encontrado, 520,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,29-7,11 (m, 1H), 7,06-6,82 (m, 2H), 6,37-6,15 (m, 2H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,76-5,52 (m, 1H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,44-4,11 (m, 2H), 2,58-2,40 (m, 1H), 2,19-1,95 (m, 5H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 6H).

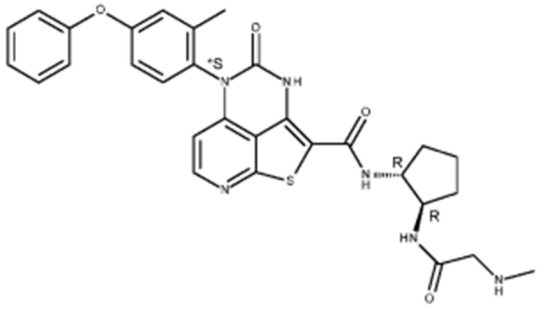
Ejemplo 111: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-

dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución agitada de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 67, producto del Paso A, 100 mg, 0,2 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron ácido 2-(dimetilamino)acético (22 mg, 0,16 mmol), HATU (75 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se agitó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (59 mg, 50% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,39-4,11 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 6H), 2,18-2,06 (m, 5H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 2H).

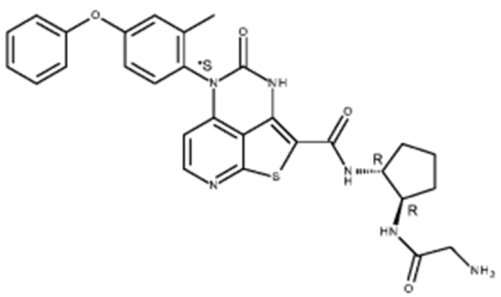
Ejemplo 112: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Metilo(2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-2-oxoetilo)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 67, Producto del Paso A, 80 mg, 0,16 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron ácido 2-[*terc*-butoxicarbonilo(metilo)aminoacético (36 mg, 0,16 mmol), HATU (73 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (45 mg, 0,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se agitó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (70 mg, 65% de rendimiento).

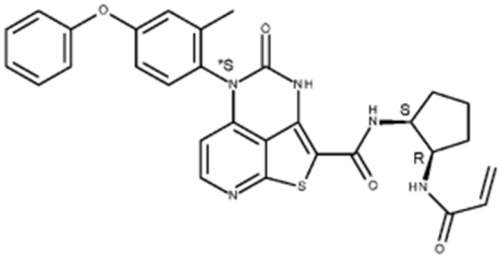
Paso B: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de metilo(2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-2-oxoetilo)carbamato de *terc*-butilo (70 mg, 0,10 mmol) en HCl concentrado (2 ml) y MeOH (15 ml) se agitó a ta durante alrededor de 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (56 mg, 87% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,19- 7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,32-4,16 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,21-2,04 (m, 5H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,75-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 113: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



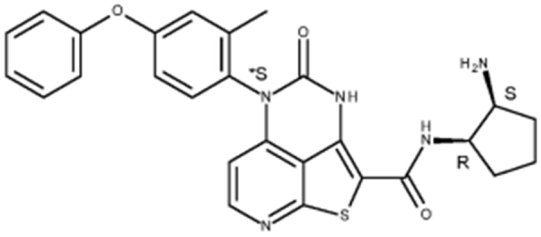
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 112, usando ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,29-4,15 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,25-2,05 (m, 5H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,72-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 114: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



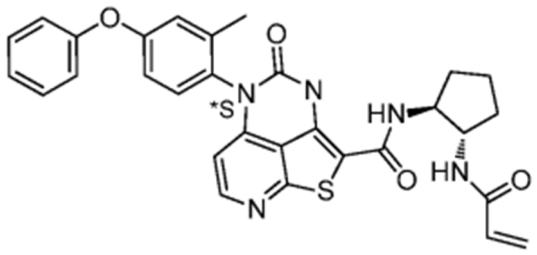
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el terc-butilo *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,46-7,31 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 3H), 6,97 6,89 (m, 1H), 6,35-6,12 (m, 2H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,68-5,52 (m, 1H), 4,48-4,32 (m, 2H), 2,24 - 1,99 (m, 5H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,54 (m, 3H).

Ejemplo 115: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



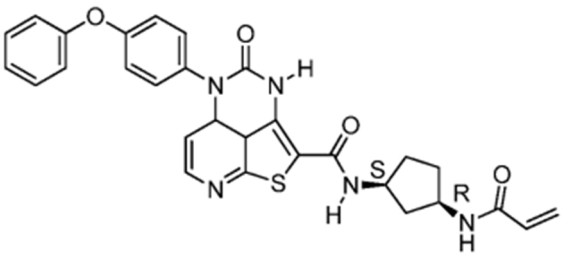
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y terc-butilo *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,19- 7,13 (pulg., 1H), 7,12 7,02 (pulg., 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 3,78-3,69 (pulg., 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 116: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,99 6,92 (m, 1H), 6,27-6,16 (m, 2H), 6,04 (d, *J* = 5,5Hz, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 4,33-4,15 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 5H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 117: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

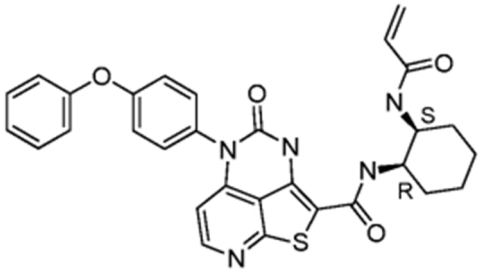


Paso A. *terc*-butilo ((1*R*,3*S*)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato. A un vial de centelleo seco bajo Ar que contiene una barra agitadora se añadieron ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)carbamato de terc-butilo (309,3 mg, 1,544 mmol), diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,9 mmol) y THF (4 ml). A continuación, cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9, 10 ml, 0,1 M, 1 mmol) Se añadió lentamente a través de una jeringa a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se purificó por HPLC gilson de fase inversa ácida.

Paso B. *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. ((1*R*,3*S*)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato de *terc*-butilo se disolvió en DCM (5 ml) y 2 M HCl en éter (5 ml) y se agitó durante la noche (20 horas) a temperatura ambiente. La reacción se filtró y el precipitado se enjuagó con DCM. El residuo se disolvió en metanol y se añadió acetonitrilo. La reacción se concentró hasta sequedad y se liofilizó para dar el compuesto del título (252,1 mg, 51,9% en dos pasos). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,57; m/z encontrado, 486,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,24 - 7,08 (m, 6H), 6,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 2,61 - 2,49 (m, 1H), 2,21 - 1,76 (m, 5H).

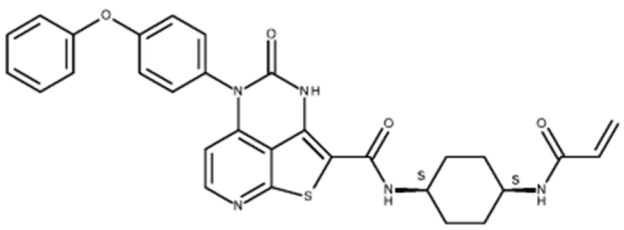
Paso C: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A un vial de centelleo seco bajo Ar que contiene una barra de agitación se añadieron N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (112,7 mg, 0,232 mmol), DCM (3,38 ml) y trietilamina (0,225 ml, 1,62 mmol). La suspensión blanca se enfrió a ~ -20°C en un baño de hielo/acetona. A la solución se añadió lentamente cloruro de prop-2-enoilo (0,0187 ml, 0,22 mmol) como una solución en DCM (0,5 ml en 10 ml, añadiendo 0,37 ml de esta solución). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación y se agitó durante 10 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC básica de fase inversa en una columna dionex para dar el compuesto del título (16,3 mg, 13,0% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrado, 540,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,25 - 7,04 (m, 6H), 6,48 - 6,25 (m, 2H), 6,21 - 6,03 (m, 2H), 5,70 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,48 - 4,00 (m, 2H), 2,57 - 2,40 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 4H).

Ejemplo 118: *N-((1R,2S)*-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



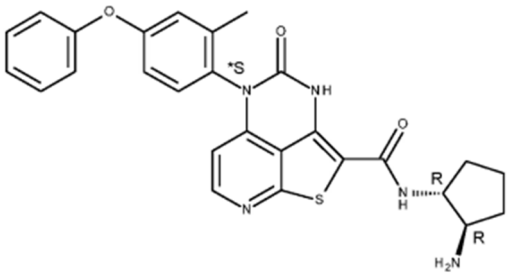
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y ((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (dddd, *J* = 10,7, 8,7, 6,4, 2,1 Hz, 4H), 7,22 - 7,05 (m, 5H), 6,49-6,35 (m, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 1,9 Hz, 1H), 6,23 - 6,09 (m, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 1,89 - 1,44 (m, 9H).

Ejemplo 119: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



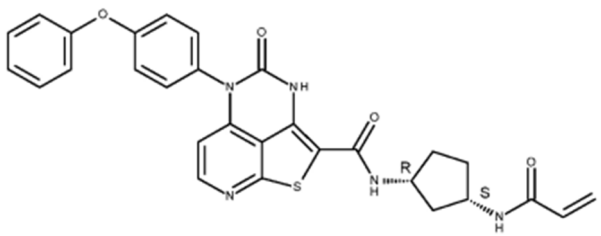
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y 1-*N*-boc-cis-1,4-ciclohexildiamina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,36 - 8,24 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,20 - 7,13 (m, 3H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 6,38 - 6,28 (m, 1H), 6,27 - 6,14 (m, 2H), 5,75 - 5,57 (m, 1H), 4,05 - 3,88 (m, 1H), 1,92 - 1,64 (m, 8H).

Ejemplo 120: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



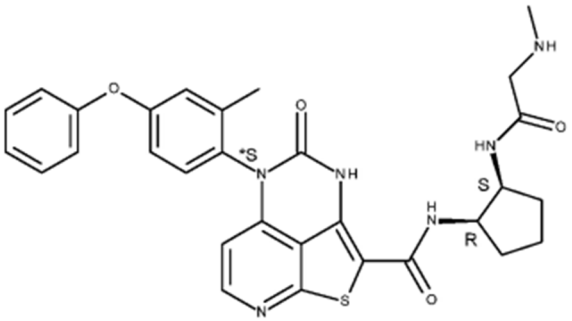
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A. MS (ESI): cálculo de masa. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,21- 7,13 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,31 2,15 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,94-1,82 (m, 3H), 1,79-1,67 (m, 1H).

Ejemplo 121: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 104, Paso A, usando cloruro de 4-oxo-5 (4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 45). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrado, 540,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,28 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,25 - 7,02 (m, 6H), 6,41 (dd, *J* = 16,9, 1,3 Hz, 1H), 6,19 - 5,91 (m, 2H), 5,70 (dd, *J* = 10,3, 1,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 4,18 - 4,00 (m, 1H), 2,74 - 1,77 (m, 6H).

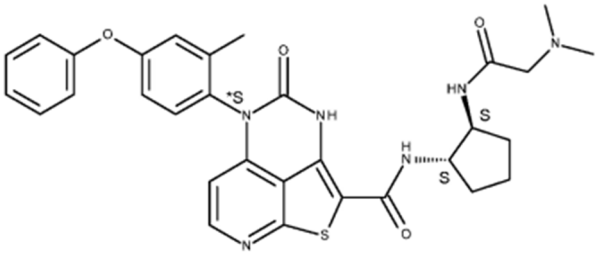
Ejemplo 122: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenacenatileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo.

Paso B: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (70 mg, 0,14 mmol), ácido 2-[terc-butoxicarbonil (metilo)amino]acético (26 mg, 0,14 mmol), trietilamina (28 mg, 0,28 mmol) y HATU (53 mg, 0,14 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante 3 h. Se añadió agua y el precipitado se filtró para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl (2 ml) y se calentó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título (62 mg, 98% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 5H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 3H).

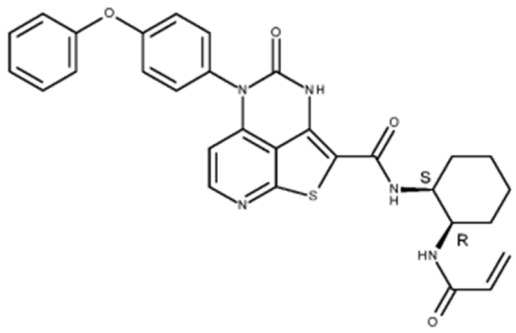
Ejemplo 123: *N*-((1*S*,2*S*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 122 usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y ácido 2-(dimetilamino)acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,2

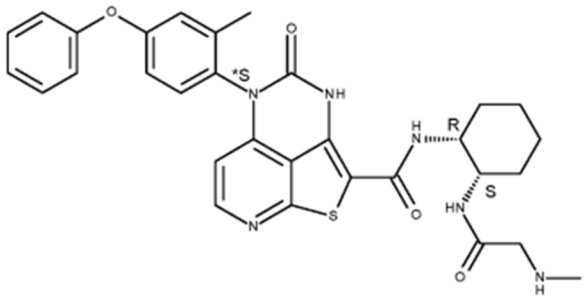
$[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,16-2,07 (m, 5H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 124: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 7,22 - 7,06 (m, 5H), 6,49 - 6,36 (m, 1H), 6,31 - 6,25 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 1,89 - 1,41 (m, 9H).

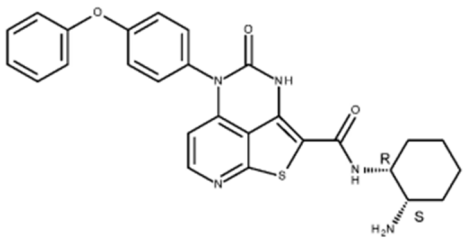
Ejemplo 125: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y terc-butilo *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo]carbamato.

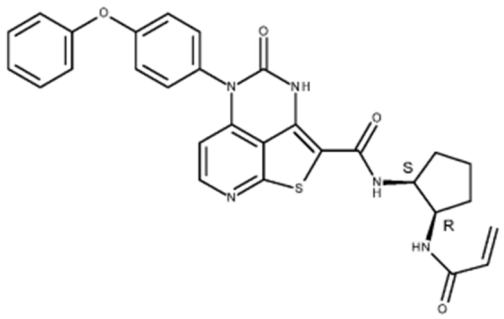
Paso B. 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 122, Paso B, usando ácido 2-[terc-butoxicarbonilo(metilo)amino]acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,2 [M+H].

Ejemplo 126: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



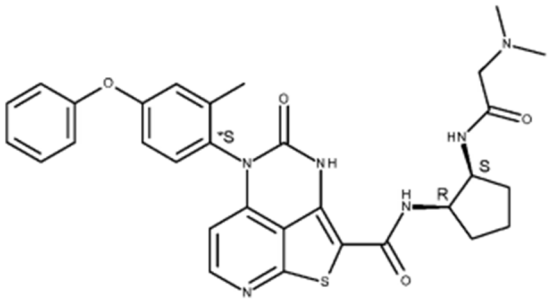
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 104, Paso A-B, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,54 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,24 (m, 4H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 1,93 - 1,38 (m, 9H).

Ejemplo 127: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida



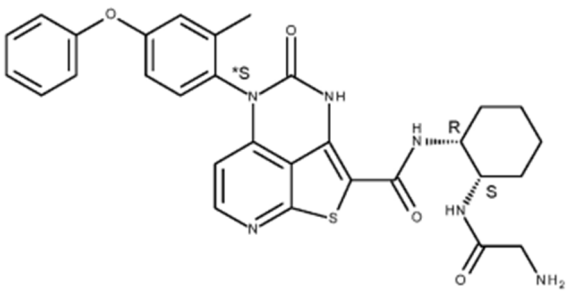
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrado, 540,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 122, usando ácido 2-(dimetilamino)acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,13-2,02 (m, 5H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 3H).

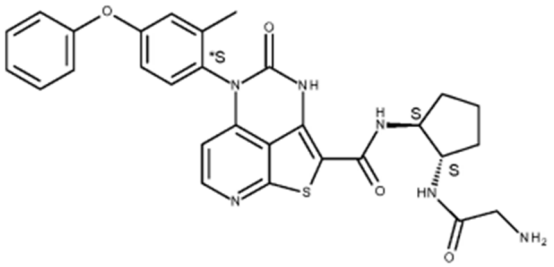
Ejemplo 129: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 122, Paso B, usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 125, producto del Paso A), y ácido 2-(terc butoxicarbonilamino)acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_3ON_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,2 $[M+H]^+$.

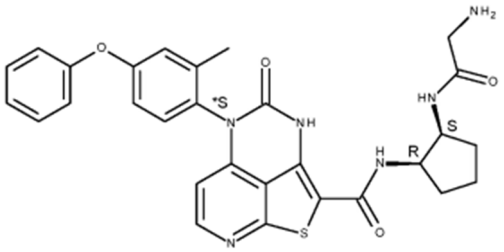
Ejemplo 130: *N*-((1*S*,2*S*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-

tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



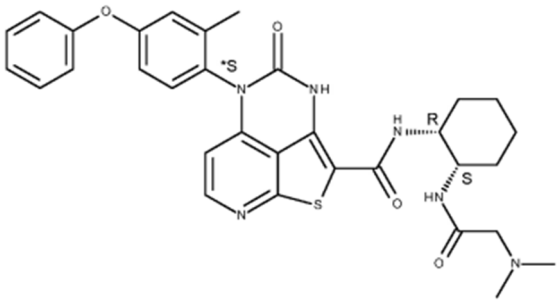
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 122 usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y ácido (2-*terc*-butoxi-2-oxo-etilo)carbámico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,29 (m, 2H), 7,20-7,06 (m, 4H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 2H), 2,27- 2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,88-1,74 (m, 3H), 1,64 1,50 (m, 1H).

Ejemplo 131: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 115, 52,0 mg, 0,104 mmol) y trietilamina (21 mg, 0,21 mmol) en DCM (10 ml) se añadió (2,5-dioxopirrolidina-1-ilo) 2-(terc-butoxicarbonilamino)acetato (57 mg, 0,21 mmol) en un baño de hielo, luego se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en HCl (2 ml) y MeOH (ml) y se calentó a 50°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 97%). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,4 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,16-2,08 (m, 4H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 3H).

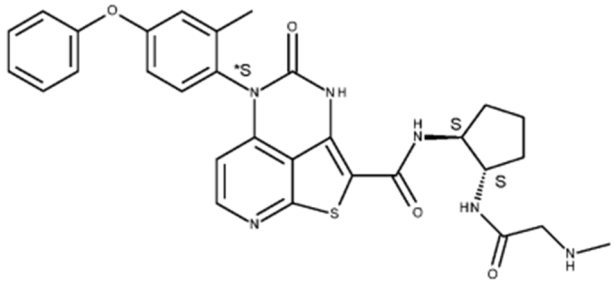
Ejemplo 132: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 122, Paso B, usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 125, producto del Paso A) y ácido 2-(dimetilamino)acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}N_6O_4S$, 598,7; m/z encontrado, 599,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,24-8,20 (m, 1H), 8,20-8,09 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,32 -7,36 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 5,88-5,82 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,55-1,49 (m,

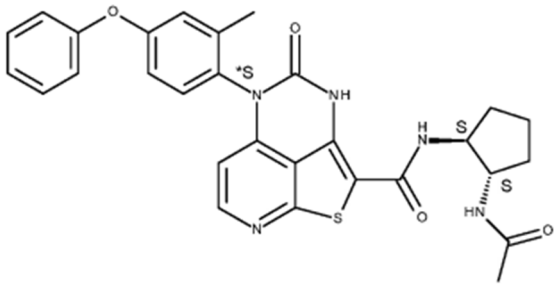
1H), 1,47-1,33 (m, 3H).

Ejemplo 133: 5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



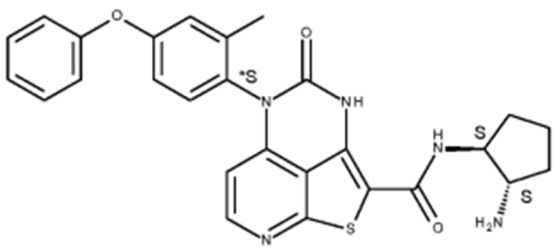
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 122 usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A y ácido 2-[terc butoxicarbonilo (metilo)amino]acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,75 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,37-4,23 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,17- 3,13 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,91-1,74 (m, 3H), 1,61-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 134: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



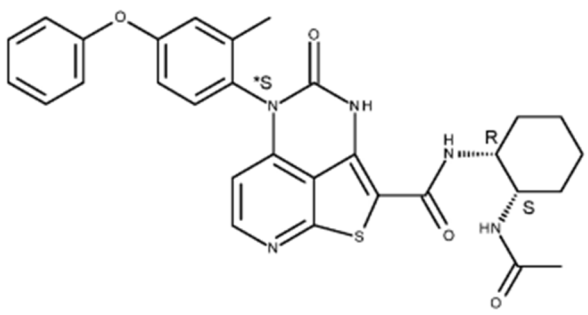
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y cloruro de acetilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,23 (d, *J* = 5,5Hz, 1H), 7,44-7,31 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 4,25-4,08 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 5H), 1,91 (s, 3H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 1H).

Ejemplo 135: *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



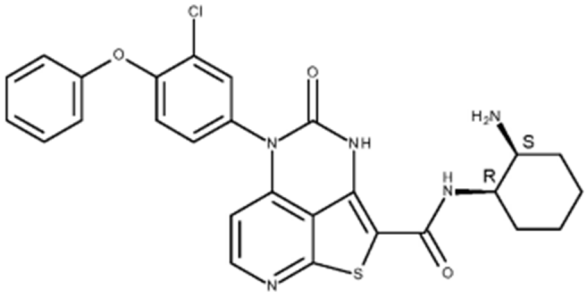
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, *J* = 5,7Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,19-7,04 (m, 4H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,98-6,89 (m, 1H), 5,76 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 1,99 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 3H), 1,50-1,39 (m, 1H).

Ejemplo 136: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 125, producto del Paso A, 77 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (46 mg, 0,45 mmol) en DCM (5 ml) se añadió anhídrido acético (15 mg, 0,15 mmol) y se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea en columna, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título (64 mg, 77% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,96 (s, 1H), 8,36-8,22 (m, 1H), 7,82-7,64 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,01-5,86 (m, 1H), 4,14-4,01 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H).

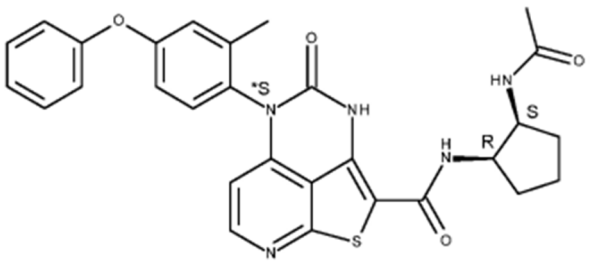
Ejemplo 137: N-((IR,2S)-2-aminociclohexilo)-5-(3-chloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno en el Paso A.

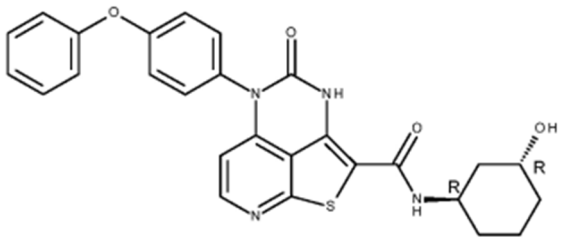
Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(3-chloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}ClN_5O_3S$, 534.0; m/z encontrado, 534,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16-8,10 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,42 7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 4H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H).

Ejemplo 138: N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



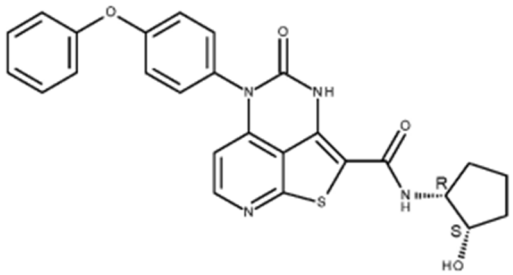
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 136 usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 115). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,20-7,12m, 1H), 7,12 -7,02 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,40-4,29 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,89 1,82 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 3H).

Ejemplo 139: *N*-((1*R*,3R)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



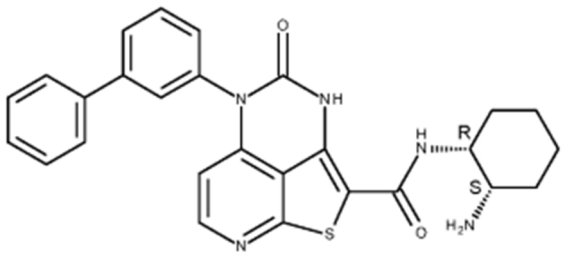
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Paso A, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (intermedio 9) y (1*R*,3*R*)-3-aminociclohexanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,04 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 3,82 - 3,56 (m, OH), 2,66 - 2,28 (m, 1H), 2,12 - 1,80 (m, 3H), 1,77 - 1,52 (m, 4H), 1,47 - 1,17 (m, 1H).

Ejemplo 140: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



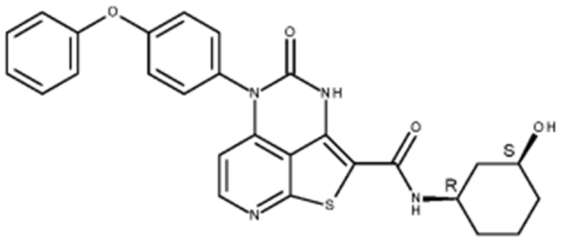
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Paso A, usando 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-cloruro de carbonilo (Intermedio 9) y (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{22}N_4O_4S$, 486,6; m/z encontrado, 487 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,26 - 7,03 (m, 5H), 6,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,05 (m, 2H), 2,11 - 1,53 (m, 7H).

Ejemplo 141: 5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



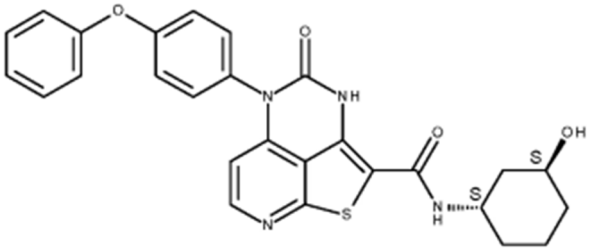
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-([1,1'-bifenilo]-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 19) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_2S$, 483,6; m/z encontrado, 484,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 142: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



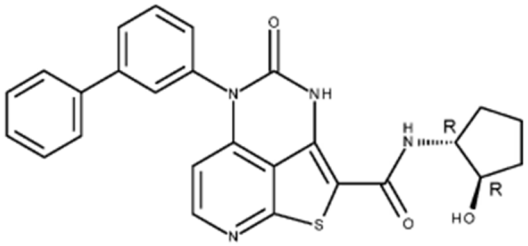
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Paso A, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (intermedio 9) y (1*R*,3*R*)-3-aminociclohexanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,07 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,40 (m, 7H).

Ejemplo 143: *N*-((1S, 3S)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



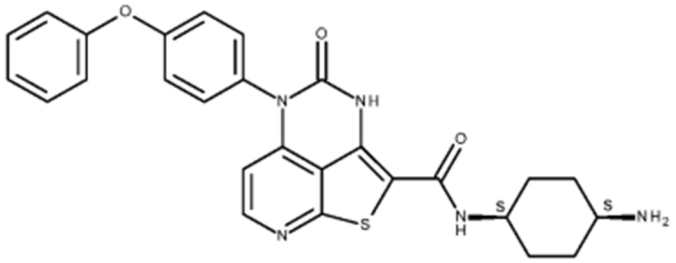
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Paso A, usando 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-cloruro de carbonilo (intermedio 9) y (1S, 3S)-3-aminociclohexanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 69,64 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 5H), 6,25 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 2,16 - 1,29 (m, 9H).

Ejemplo 144: 5-([1,1'-bifenilo]-3-ilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-hidroxiiclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



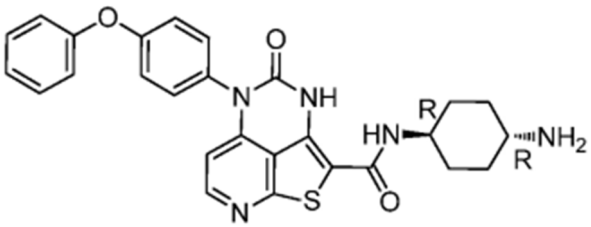
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(1,1'-bifenilo]-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 19) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol, no se necesitó desprotección con HCl ya que se usó (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{22}N_4O_3S$, 470,5; m/z encontrado, 471,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,10 (s, 1H), 8,31-8,26 (m, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,53-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 145: *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



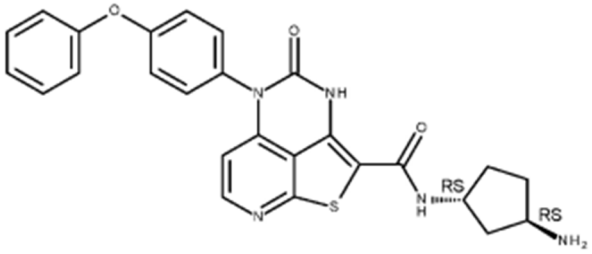
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 104, Paso A-B, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y N-(4-aminociclohexilo)carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, $[M+H]^+$.

Ejemplo 146: N-(*trans*-(1*R*,4*R*)-4-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



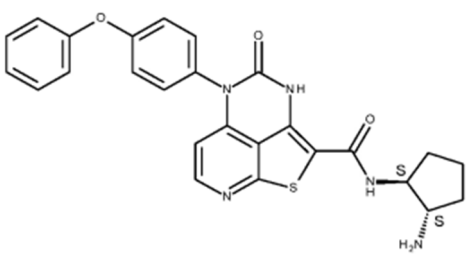
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 104, Paso A-B, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (intermedio 9) y *trans*-N-Boc-1,4-ciclohexanodiamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 4H), 7,23 - 7,05 (m, 5H), 6,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,90 (ddt, *J* = 11,7, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 2,10 (dq, *J* = 13,9, 4,3 Hz, 4H), 1,68 - 1,39 (m, 4H).

Ejemplo 147: *trans*-*N*-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida



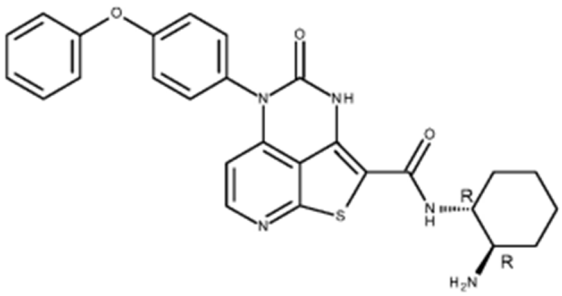
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 104, Paso A-B, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (intermedio 9) y N-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato de *trans*-*terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrado, 486,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 4H), 7,25 - 7,03 (m, 5H), 6,09 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 1H), 3,90 - 3,59 (m, 1H), 2,35 - 2,05 (m, 4H), 1,84 - 1,56 (m, 2H).

Ejemplo 148: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



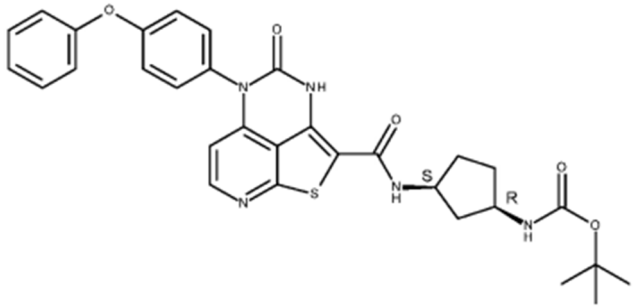
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 104, Paso A-B, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrado, 486,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 4H), 7,47 - 7,38 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,67-4,50 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 149: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



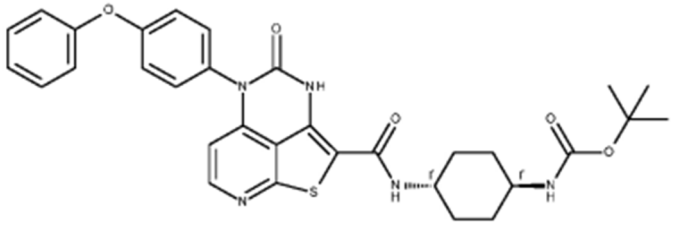
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 104, Paso A-B, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y N-[-(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,23 (m, 4H), 7,23 - 6,97 (m, 5H), 6,04 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,79 (m, 1H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,22 - 1,75 (m, 4H), 1,62 - 1,23 (m, 4H).

Ejemplo 150: *terc*-butilo ((1*R*,3*S*)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Paso A, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y N-[-(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}N_5O_5S$, 585,7; m/z encontrado, 486,1 (menos Boc) $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,23 - 7,06 (m, 5H), 6,13 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,03 - 4,96 (m, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 2,53 - 2,35 (m, 1H), 2,04 - 1,64 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 1,45 - 1,43 (m, 1H).

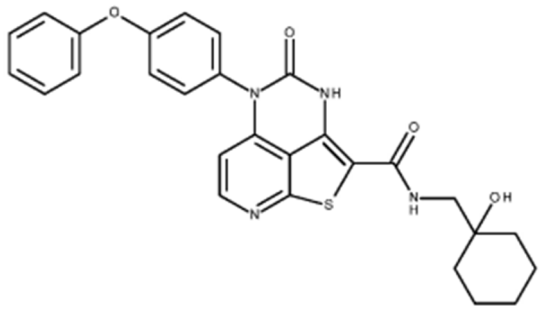
Ejemplo 151: *terc*-butilo *trans*-((1*R*,4*R*)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Paso A, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (intermedio 9) y trans-N-Boc-1,4-ciclohexanodiamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{32}H\ 33N_5O_5S$, 599,7; m/z encontrado, 600,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,48 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,23 - 7,08 (m, 5H), 6,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H),

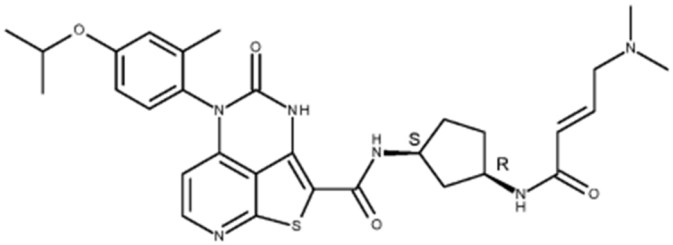
5,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 5H), 1,52 1,15 (m, 14H).

Ejemplo 152: *N*-((1-Hidroxiiclohexilo)metilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



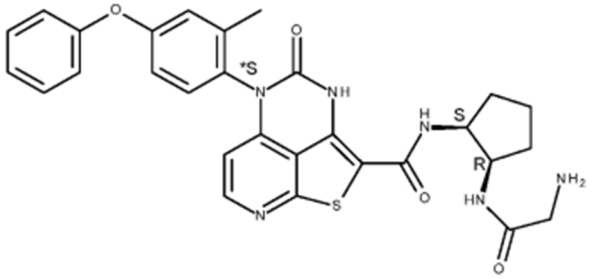
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 2) e hidrocloruro de 1-aminometilo-1-ciclohexanol, no hay paso de desprotección con HCl utilizado en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z encontrado, 515,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,06 (m, 5H), 6,39 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,46 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,63 - 1,45 (m, 7H), 1,35 (q, *J* = 10,0, 8,3 Hz, 1H).

Ejemplo 153: *N*-((1*S*,3*R*)-3-((*E*)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentilo)-5-(4 isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 122 usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31) y N-[-(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{36}N_6O_4S$, 576,7; m/z encontrado, 577,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,28-7,13 (m, 1H), 7,01-6,86 (m, 2H), 6,84- 6,68 (m, 1H), 6,34-6,16 (m, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,74 -4,58 (m, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,67-3,51 (m, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,92-1,71 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,42-1,27 (m, 6H).

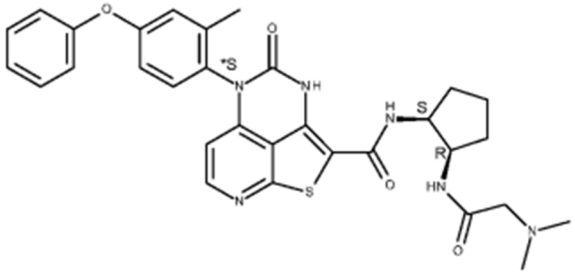
Ejemplo 154: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 122 usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y usando ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,41 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H),

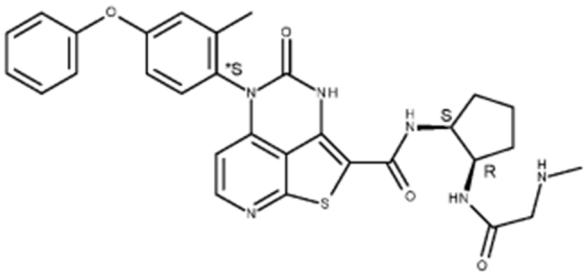
7,28-7,23 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 2H), 3,77-3,55 (m, 2H), 2,19 - 1,99 (m, 5H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Ejemplo 155: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



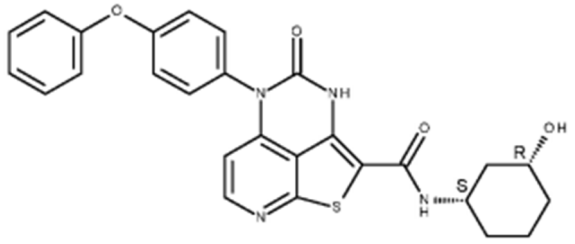
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 122 usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y usando ácido 2-(dimetilamino)acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (s, 1H), 8,33-8,24 (m, 1H), 7,46 7,31 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 3H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 6,13-5,95 (m, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 2H), 3,61 - 3,38 (m, 2H), 2,70- 2,38 (m, 6H), 2,20-1,95 (m, 5H), 1,94 - 1,53 (m, 4H).

Ejemplo 156: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



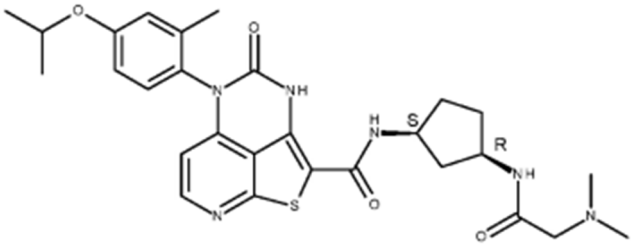
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 122 usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y usando ácido 2-[terc butoxicarbonilo (metilo))amino]acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,46-7,33 (mn, 2H), 7,28-7,21 (mn, 1H), 7,20-7,13 (mn, 1H), 7,12-7,01 (mn, 3H), 6,99-6,91 (mn, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,51-4,33 (mn, 2H), 3,77-3,55 (mn, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,17-1,98 (mn, 5H), 1,97-1,84 (mn, 1H), 1,80-1,60 (mn, 3H).

Ejemplo 157: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



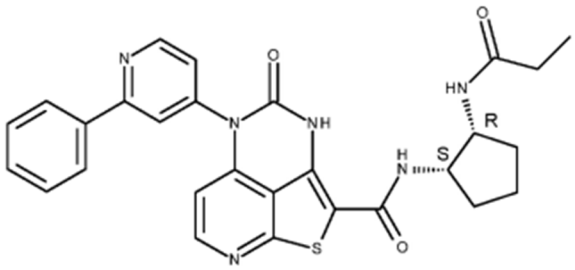
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Paso A, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (intermedio 9) y clorhidrato de (1*R*,3*S*)-3-amino-ciclohexanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrado, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,47 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,27 (m, 4H), 7,22 – 6,99 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,27 – 3,94 (m, 2H), 2,18 – 1,20 (m, 9H).

Ejemplo 158: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 122 usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31) y N-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y ácido 2-(dimetilamino)acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{34}N_6O_4S$, 550,7; m/z encontrado, 552,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,29-7,16 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,38-4,10 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,51 - 2,37 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,91 - 1,71 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,41 -1,29 (m, 6H).

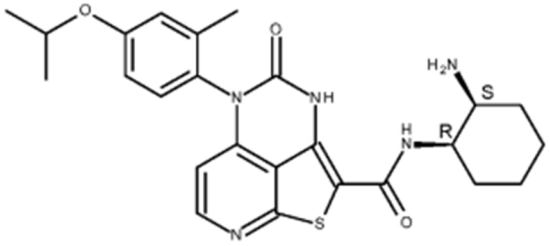
Ejemplo 159: 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 20) y N-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,55; m/z encontrado, 471,1 $[M+H]^+$.

Paso B: 4-Oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en DCM (25 ml) se añadió anhídrido propiónico (21 mg, 0,16 mmol) y se agitó a ta durante 20 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (28 mg, 48% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_6O_3S$, 526,6; m/z encontrado, 527,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,10-7,95 (m, 3H), 7,57 - 7,36 (m, 4H), 6,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,45-4,25 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,93 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,54 (m, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

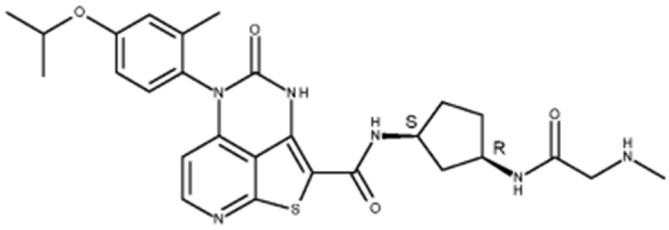
Ejemplo 160: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4 isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-

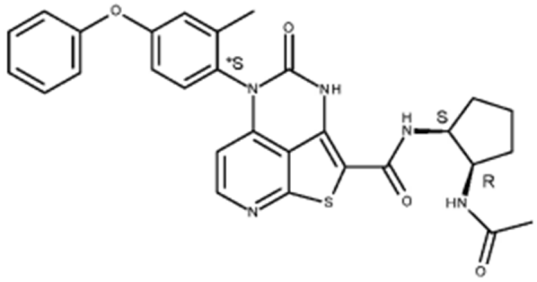
aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{29}N_5O_3S$, 479,6; m/z encontrado, 480,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,29-7,13 (m, 1H), 7,01-6,86 (m, 2H), 6,06-5,96 (m, 1H), 4,73-4,58 (m, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 3H), 1,95-1,65 (m, 6H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 6H).

Ejemplo 161: 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 122 usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 31) y *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el paso A y ácido 2-[terc butoxicarbonilo (metilo)amino]acético en el paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{32}N_6O_4S$, 536,6; m/z encontrado, 537,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,30-7,12 (m, 1H), 7,04-6,83 (m, 2H), 6,02 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,47-4,26 (m, 1H), 4,22-4,08 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,17-1,97 (m, 5H), 1,90-1,58 (m, 3H), 1,39-1,27 (m, 6H).

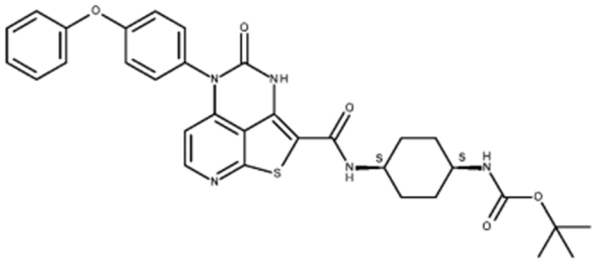
Ejemplo 162: N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo.

Paso B. N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 159, Paso B, usando anhídrido acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,25 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,12 - 6,02 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,95 1,91 (m, 3H), 190-1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,58 (m, 3H).

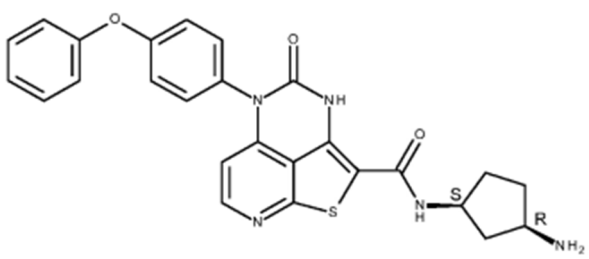
Ejemplo 163: *terc*-butilo ((1*S*,4*S*)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Paso A, usando cloruro de 4-oxo-5-(4-

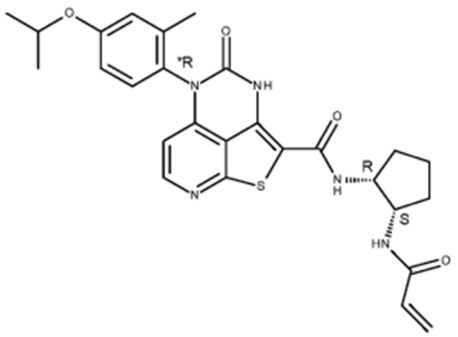
fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (intermedio 9) y 1-*N*-Boc-cis-1,4-ciclohexildiamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{33}N_5O_5S$, 599,7; m/z encontrado, 600,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,46 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,22 - 7,02 (m, 5H), 6,16 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,69 - 4,52 (m, 1H), 4,19 - 3,95 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 1H), 1,95 - 1,60 (m, 9H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 164: *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



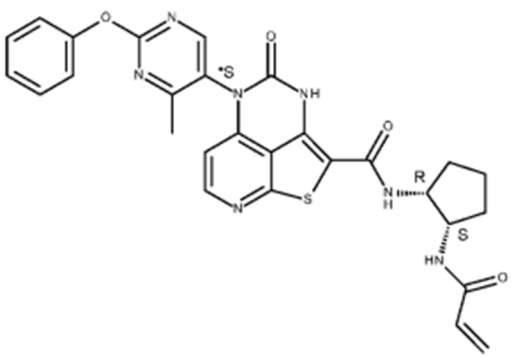
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 104, Pasos A-B, usando 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9) y carbamato de *terc*-butilo ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrado, 486,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,24 - 7,08 (m, 6H), 6,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 2,61 - 2,49 (m, 1H), 2,21 - 1,76 (m, 5H).

Ejemplo 165: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z encontrado, 520,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28-8,22 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,32-6,14 (m, 2H), 6,01-5,95 (m, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,46-4,34 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 5H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,82-1,59 (m, 3H), 1,37-1,29 (m, 6H).

Ejemplo 166: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5 ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

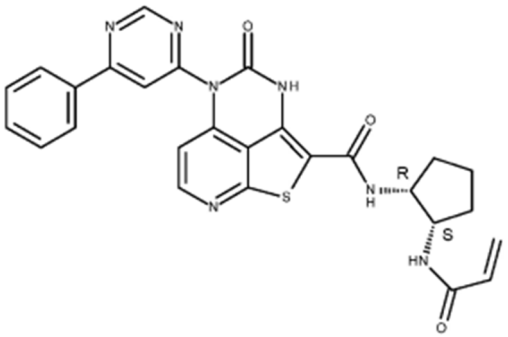


Paso A: ((1*R*,2*S*)-2-(5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato de terc-Butilo. A una solución de ácido 5-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 13, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S; 400 mg, 0,95 mmol), ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo (382 mg, 1,9 mmol) DIPEA (1,6 ml, 9,5 mmol) en DMF (3,8 ml) se añadió gota a gota anhídrido 1-propanosfosfónico (T3P®) (3,17 ml, 4,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y EtOAc. Los orgánicos se separaron, se lavaron con agua y salmuera. El aq se extrajo nuevamente con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2, 20-100% EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título (395 mg, 68%).

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ((1*R*,2*S*)-2-(5-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8 triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato de *terc*-butilo (395 mg, 0,65 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 0,82 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió éter y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (272 mg, 77%). MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{23}N_7O_3S$, 501,56; m/z encontrado, 502,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,50 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,78 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H).

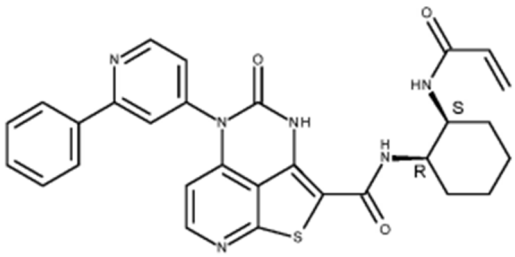
Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A un vial de 40 ml que contiene *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 254, 100 mg, 0,186 mmol), DMF (1,86 mL), ácido acrílico (0,103 mL, 1,49 mmol) y diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,93 mmol), agitado bajo N_2, se añadió gota a gota 2,4,6-tripropilo-1,3,5,2,4,6 trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (1,11 ml, 1,86 mmol, 5 eq). Después de 1 h, se añadieron otro 5 eq 2,4,6-tripropilo-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (1,11 mL, 1,86 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La solución acuosa se extrajo con más EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (23,9 mg, 23,11% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,52 (s, 1H), 8,40 - 8,31 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 6,29 (dd, *J* = 17,1, 10,0 Hz, 2H), 6,23 - 6,17 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 3H).

Ejemplo 167: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



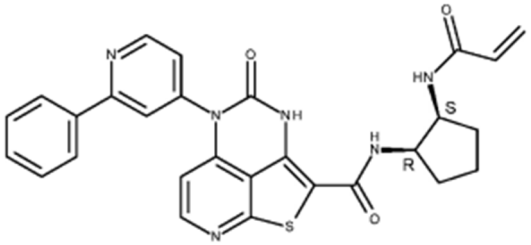
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 23) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36), no se utilizó ningún paso de desprotección con HCl. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrado, 526,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,26 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,42-8,32 (m, 2H), 8,25-8,16 (m, 2H), 7,93-7,74 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 3H), 6,57-6,49 (m, 1H), 6,27-6,16 (m, 1H), 6,10-6,02 (m, 1H), 5,60-5,49 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H).

Ejemplo 168: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



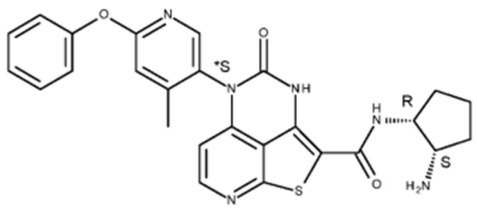
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2 fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z encontrado, 539,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,90-8,82 (m, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 3H), 7,52-7,43 (m, 4H), 6,47-6,36 (m, 1H), 6,33-6,22 (m, 2H), 5,69-5,63 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 1,83-1,62 (m, 6H), 1,58-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 169: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



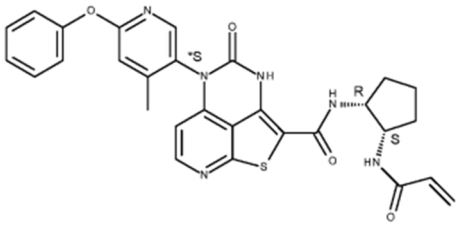
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2 fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,09 - 7,95 (m, 3H), 7,54-7,40 (m, 4H), 6,41 - 6,10 (m, 3H), 5,60 (dd, *J* = 9,8, 2,2 Hz, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,57 (m, 3H).

Ejemplo 170: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



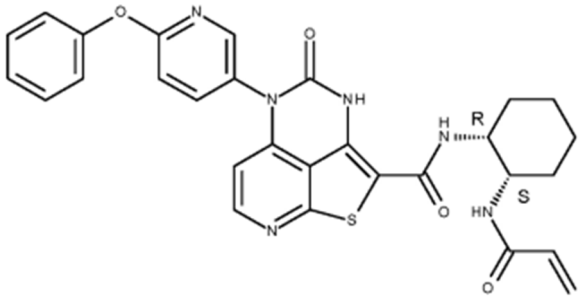
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A-B, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrado, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (s, 2H), 5,99 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,17 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,04 - 3,99 (m, 4H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,71 - 1,47 (m, 3H).

Ejemplo 171: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



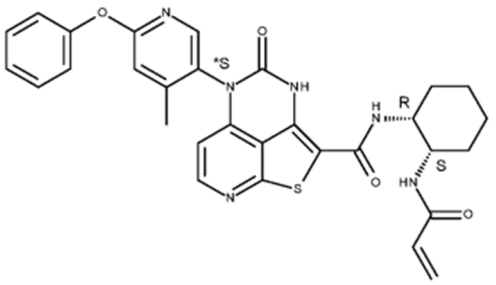
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 5-(4-metilo-6 fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,58 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,35 (dd, *J* = 16,9, 1,5 Hz, 1H), 6,21 - 6,10 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,30 - 2,08 (m, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 3H).

Ejemplo 172: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



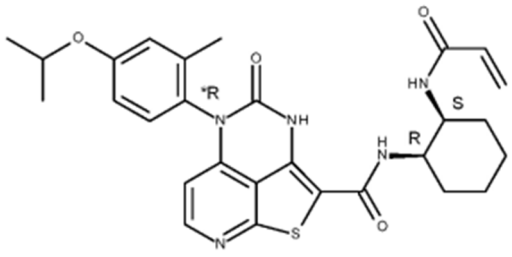
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 28) y ((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 20,3, 8,3, 2,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 6,98 (m, 4H), 6,37 (dd, *J* = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 6,30 - 6,17 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,0, 1,8 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,13 (dq, *J* = 14,3, 7,1, 6,5 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,60 (dd, *J* = 19,0, 9,7 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H).

Ejemplo 173: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



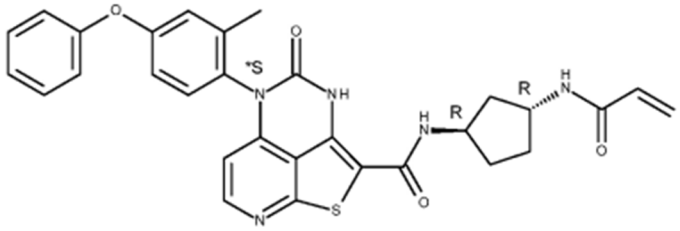
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A, usando ácido 5-(4 metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO 1 DE SEPARACIÓN QUIRAL para obtener el atropisómero *S) y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)acrilamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,41 (dd, *J* = 16,9, 1,4 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,2, 1,4 Hz, 1H), 4,30 (tt, *J* = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 4,16 (h, *J* = 4,3, 3,8 Hz, 1H), 2,89 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,92 (ddd, *J* = 13,9, 10,2, 3,8 Hz, 1H), 1,77 - 1,54 (m, 6H).

Ejemplo 174: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



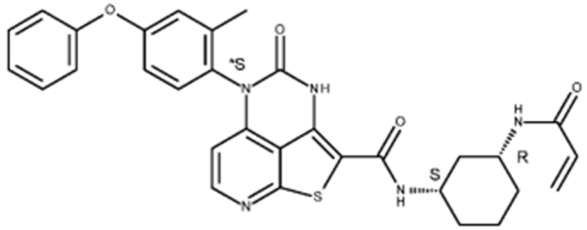
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z encontrado, 534,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33-8,22 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,46-6,36 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 6,02-5,96 (m, 1H), 5,68-5,63 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 175: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



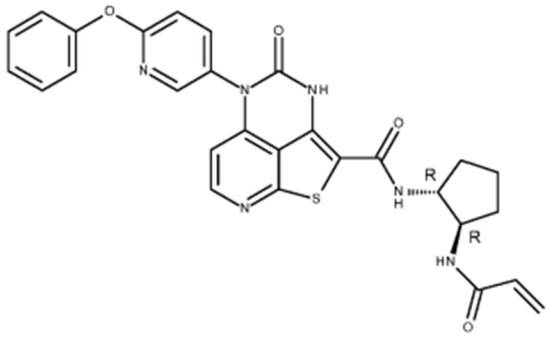
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el paso F2 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,3*R*)-3 aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,33 7,24 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,26 - 6,18 (m, 2H), 6,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,68-5,55 (m, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,73 - 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 176: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el paso F2 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,3*S*)-3 aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrado, 568,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD: DMSO-d_6 = 2:1): δ 8,43-8,35 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 3H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,31-6,21 (m, 2H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,73-5,62 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 4H), 1,98-1,89 (m, 3H), 1,52-1,36 (m, 4H).

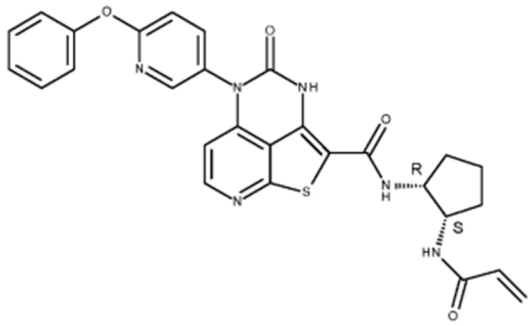
Ejemplo 177: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacecenaftileno-2-carboxílico (intermedio 28) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato

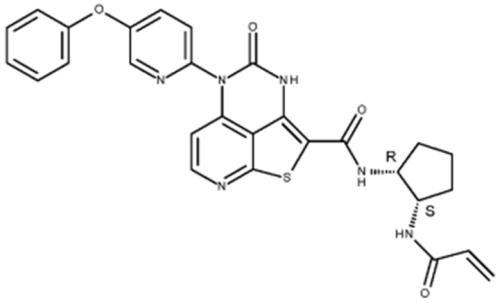
de terc-butilo y desprotección de BOC utilizando TFA en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 69,58 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,29-7,17 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 16,9 Hz, 2H), 6,18-6,03 (m, 2H), 5,62 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,15 (dq, *J* = 40,1, 7,9 Hz, 2H), 2,28 (ddd, *J* = 27,6, 12,4, 5,9 Hz, 2H), 1,81 (dd, J 14,7, 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 178: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



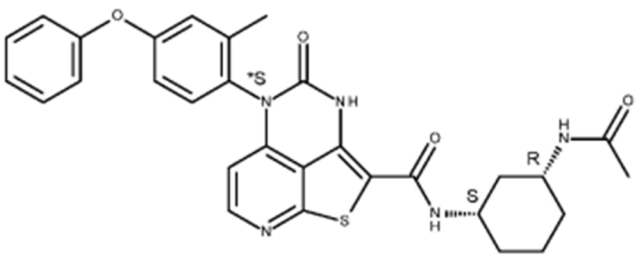
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacecenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 28) y ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo y desprotección de BOC utilizando TFA en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,47 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 18,9 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 6,20 - 6,06 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1, 6,3 Hz, 2H), 2,19 (dt, *J* = 11,9, 6,6 Hz, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,89 - 1,61 (m, 4H).

Ejemplo 179: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4-oxo-5-(5 fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 26) y *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,27 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 16,8, 4,2 Hz, 2H), 7,56 - 7,31 (m, 4H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,27 - 6,06 (m, 3H), 5,69 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 2H), 2,43 - 2,03 (m, 2H), 1,96 - 1,67 (m, 4H).

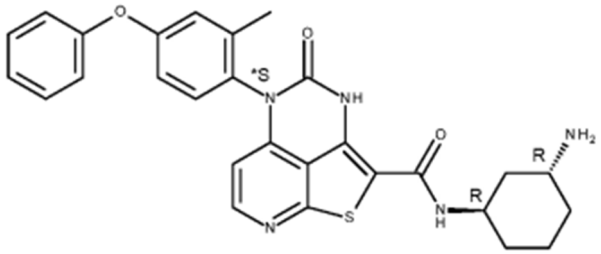
Ejemplo 180: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-

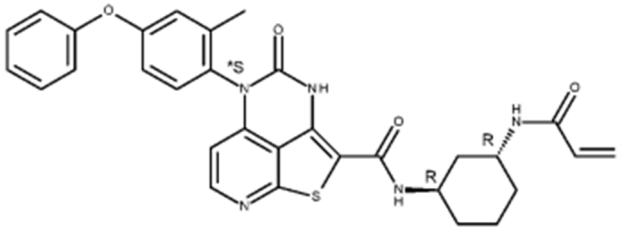
4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y anhídrido acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,29 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 4H), 1,97-1,83 (m, 6H), 1,47-1,15 (m, 4H).

Ejemplo 181: *N*-((1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



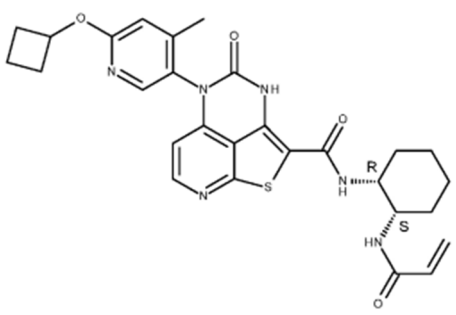
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 182: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrado, 568,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,01 6,95 (m, 1H), 6,41-6,31 (m, 1H), 6,27-6,19 (m, 1H), 6,08 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,74-1,54 (m, 5H).

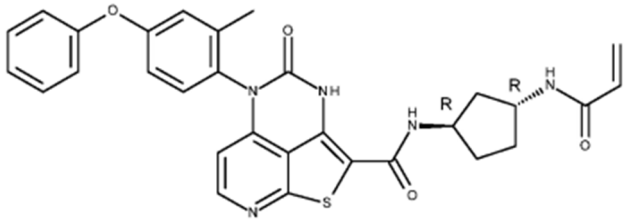
Ejemplo 183: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 24) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40), sin desprotección de MeOH/HCl. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,6; m/z encontrado, 547,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,32 - 6,22 (m, 1H), 6,10 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,71 - 5,64

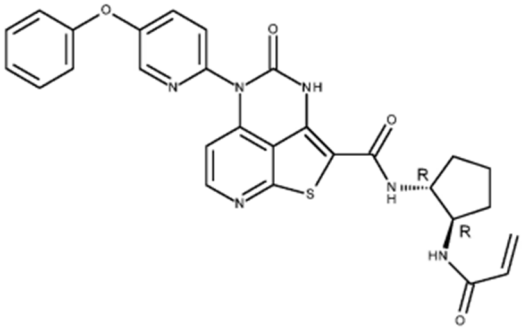
(m, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 5H), 1,89 - 1,63 (m, 8H), 1,60 - 1,46 (m, 2H).

Ejemplo 184: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



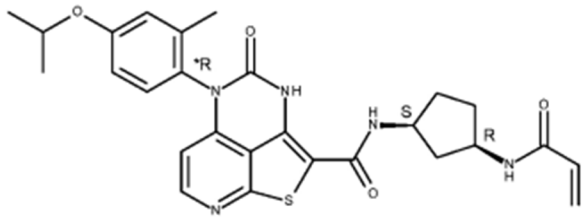
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 1) y *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,2 [M+H].

Ejemplo 185: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



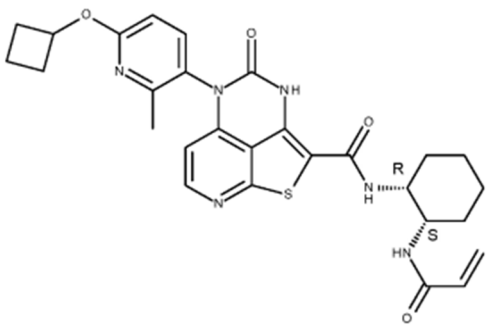
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(5 fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 26) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,45 (s, 1H), 8,45 - 8,30 (m, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,36 - 6,07 (m, 3H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,03 (m, 2H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,58 - 1,48 (m, 1H).

Ejemplo 186: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y N-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z encontrado, 520,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,23 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,27-6,19 (m, 2H), 6,06-5,98 (m, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

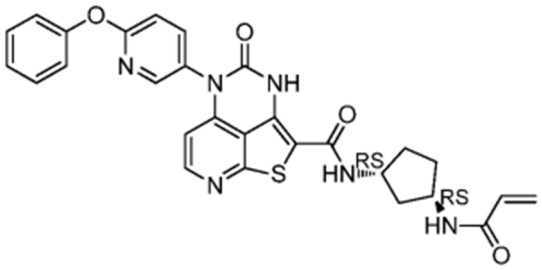
Ejemplo 187: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 24, usando 6-fluoro-2-metilo-3-nitropiridina en el Paso A.

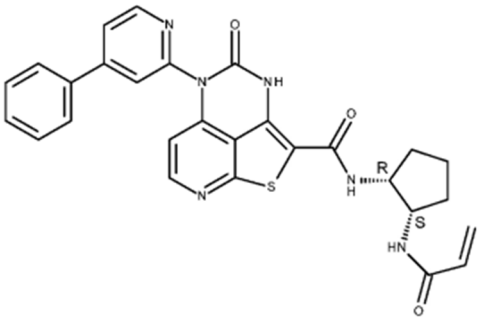
Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40), sin desprotección de MeOH/HCl. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,6; m/z encontrado, 547,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 5,26 - 5,16 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,90 - 1,62 (m, 8H), 1,60 - 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 188: N-((1*RS*,3*RS*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Paso B, usando N-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 289) y cloruro de acriloilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,49 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,17 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 6,42 - 6,34 (m, 1H), 6,16 - 6,05 (m, 2H), 5,69 - 5,62 (m, 1H), 4,38 (dh, *J* = 7,6, 4,1 Hz, 1H), 4,11 (tt, *J* = 13,9, 11,3, 5,3 Hz, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 2,46 (dt, *J* = 14,3, 8,7 Hz, 1H), 2,07 - 1,80 (m, 4H).

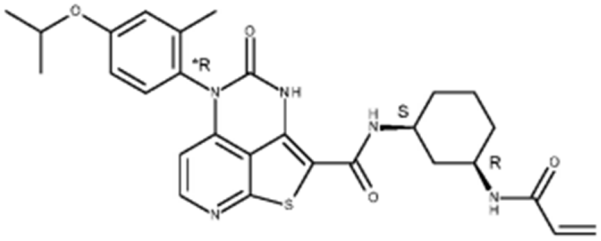
Ejemplo 189: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenilpiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(4-fenilpiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 21) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD):

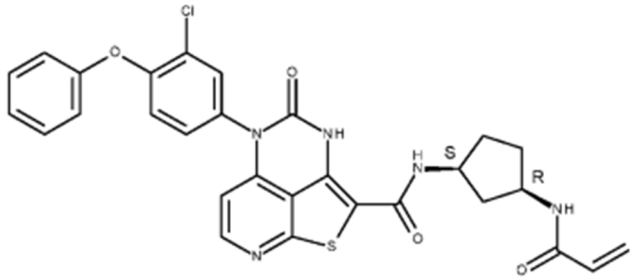
δ 8,73-8,67 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 3H), 6,31-6,14 (m, 3H), 5,64-5,59 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,97-1,56 (m, 4H).

Ejemplo 190: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



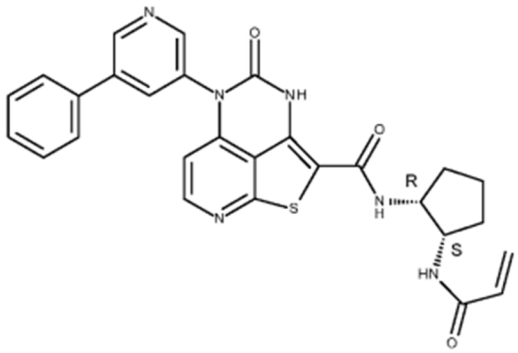
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R), *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z encontrado, 534,7 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,30-7,14 (m, 1H), 7,05-6,80 (m, 2H), 6,34-6,14 (m, 2H), 6,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,71-5,54 (m, 1H), 4,71-4,57 (m, 1H), 4,08-3,75 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,55-1,37 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 6H), 1,30-1,11 (m, 2H).

Ejemplo 191: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 137, producto del Paso A) y terc-butilo *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{24}ClN_5O_4S$, 574,1; m/z encontrado, 574,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33-8,29 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,26-6,18 (m, 3H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H).

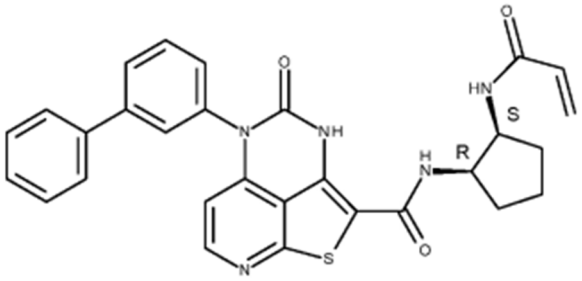
Ejemplo 192: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilpiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(5 fenilpiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 22) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,00-8,96 (m, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 3H), 6,33-6,14 (m, 3H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,78-1,63 (m,

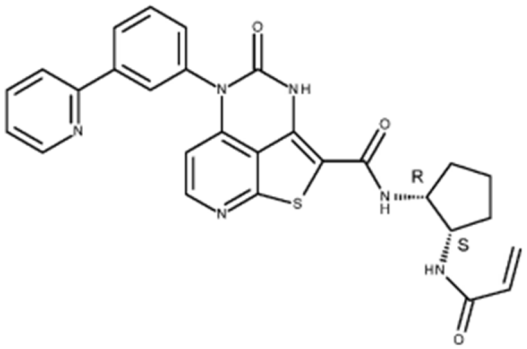
3H).

Ejemplo 193: 5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 19) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}N_5O_3S$, 523,6; m/z encontrado, 524,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28-8,15 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 4H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,33-6,06 (m, 3H), 5,64-5,56 (m, 1H), 4,47-7,38 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 1H).

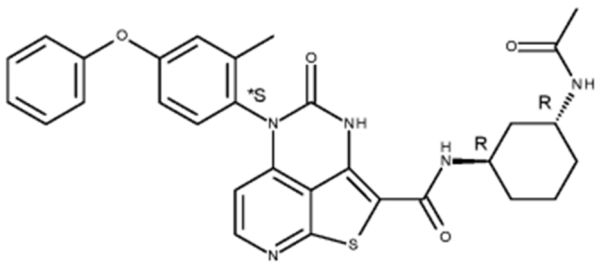
Ejemplo 194: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-G, usando 3-(2-piridilo)anilina en lugar de 2-metilo-4-fenoxi-anilina en el paso C.

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69-8,52 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,77-7,66 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,41- 7,30 (m, 1H), 6,44-6,09 (m, 3H), 5,70-5,48 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,81-1,55 (m, 3H).

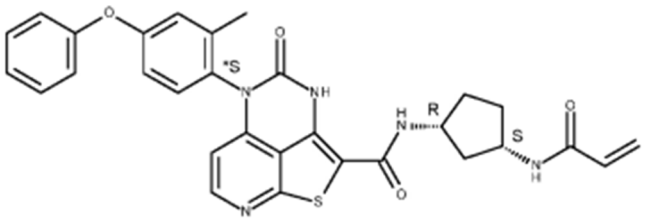
Ejemplo 195: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-

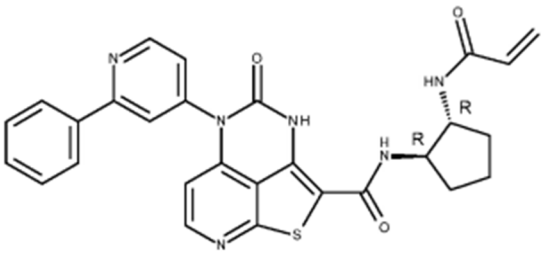
4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo, en el Paso A, y anhídrido acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 [M+H].

Ejemplo 196: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



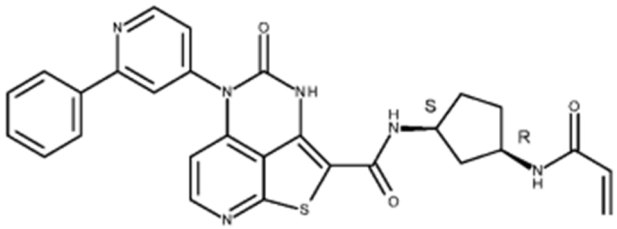
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,00 6,94 (m, 1H), 6,31-6,19 (m, 2H), 6,04 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,73-5,59 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,29-4,12 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,68 1,54 (m, 1H).

Ejemplo 197: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



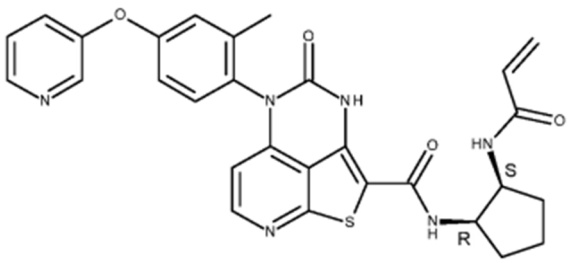
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2 fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,85 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,08-8,00 (m, 3H), 7,54-7,41 (m, 4H), 6,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,24-6,18 (m, 2H), 5,68-5,58 (m, 1H), 4,35-4,17 (m, 2H), 2,26-2,08 (m, 2H), 1,91 1,75 (m, 2H), 1,73-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 198: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2 fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y terc-butilo *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,88 - 8,82 (m, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 4H), 6,30-6,26 (m, 1H), 6,26 6,21 (m, 2H), 5,66-5,60 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,08 2,96 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 1H).

Ejemplo 199: N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

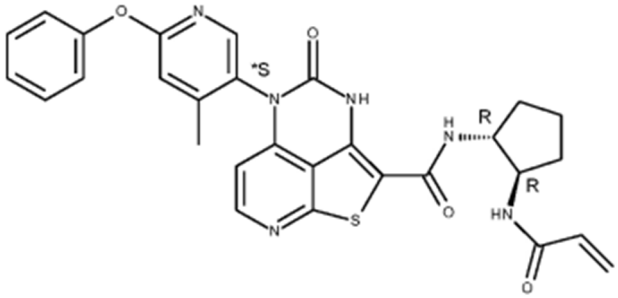


Paso A. 3-(3-metilo-4-nitrofenoxi)piridina. El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas en el Intermedio 1, Paso A, usando 4-fluoro-2-metilo-1-nitrobenceno y piridina-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{10}N_2O_3$, 230,07; m/z encontrado, 231,1 $[M+H]^+$.

Paso B. Ácido 5-(2-metilo-4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, Pasos B-C, usando 3-(3-metilo-4-nitrofenoxi)piridina. En un método alternativo, Intermedio 1, se utiliza el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{14}N_4O_4S$, 418,07, m/z encontrado, 419,0 $[M+H]^+$.

Paso C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) en el Paso A (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,55 (s, 1H), 8,50-8,41 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,77- 7,66 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 34-6,1623 (m, 2H), 6,15-6,06 (m, 1H), 5,68-5,57 (m, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 3H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 3H).

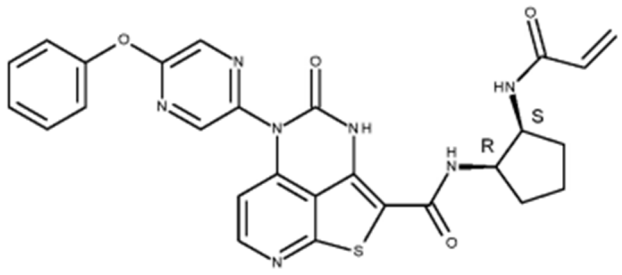
Ejemplo 200: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo.

Paso B. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamiidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,29 (ddd, *J* = 17,0, 3,1, 1,6 Hz, 1H), 6,11 - 5,97 (m, 2H), 5,61 (dd, *J* = 10,2, 1,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,07 (m, 3H), 2,39 - 2,18 (m, 5H), 2,04 (s, 1H), 1,81 (ddd, *J* = 15,4, 10,7, 6,7 Hz, 2H), 1,50 (dq, *J* = 12,6, 9,5 Hz, 1H).

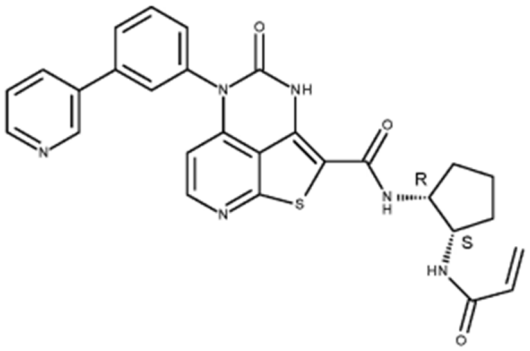
Ejemplo 201: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 13, usando 5-bromopirazin-2-amina y fenol en el Paso A.

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) (sin desprotección HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,20 (s, 1H), 8,66-8,59 (m, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,94- 7,85 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 7,36- 7,23 (m, 3H), 6,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,29-6,15 (m, 1H), 6,13-5,98 (m, 1H), 5,61-5,48 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H).

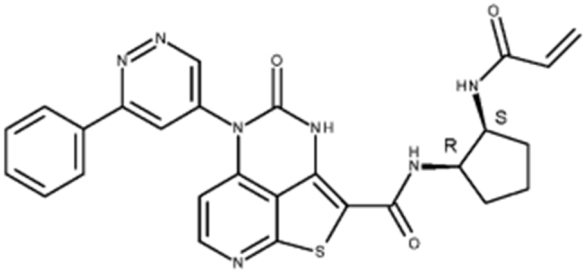
Ejemplo 202: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 3-(3-piridilo)anilina y 2-cloro-4-yodopiridina-3-carbonitrilo, y sustituyendo Cs_2CO_3 por K_3PO_4 en el Paso C.

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2 enamida (Intermedio 36) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,90-8,83 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,33-8,26 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 2H), 6,35-6,14 (m, 3H), 5,66-5,56 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 3H).

Ejemplo 203: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilopiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



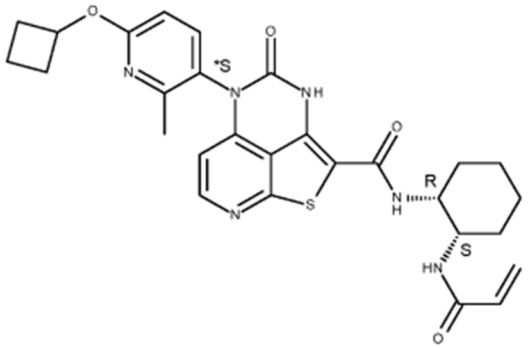
Paso A. 6-Fenilpiridazina-4-amina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 20, Paso A,

usando 6-cloropiridazina-4-amina y ácido fenilborónico y sustituyendo $Pd(dppf)Cl_2$ por $Pd(PPh_3)_4$.

Paso B. Ácido 4-oxo-5-(6-fenilpiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 6-fenilpiridazina-4-amina y 2-cloro-4-yodopiridina-3-carbonitrilo en el Paso C.

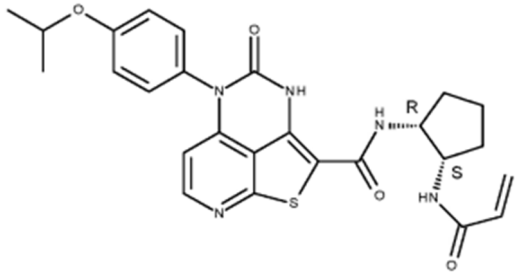
Paso C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilopiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(6-fenilpiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-[-(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrado, 526,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,28 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40-8,30 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,27-6,18 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,60-5,51 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 2H).

Ejemplo 204: N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(6-ciclobutox-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



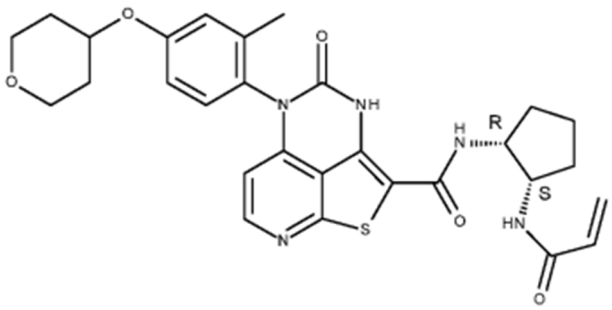
Chiral SFC (Fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5µm 250*20 mm, Fase móvil: 70% de CO_2, 30% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 187) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z encontrado, 547,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,28 - 5,14 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 2,54 - 2,44 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,91 - 1,60 (m, 8H), 1,59 - 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 205: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



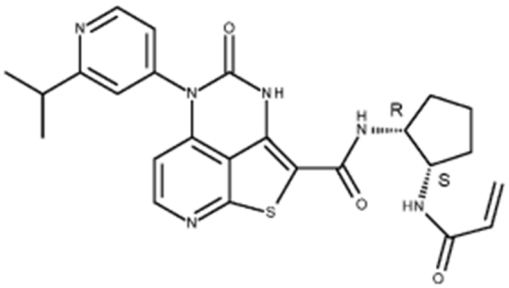
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4 isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 7) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36), ningún paso de desprotección con HCl. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{27}N_5O_4S$, 505,6; m/z encontrado, 506,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 7,17-7,03 (m, 2H), 6,35-6,15 (m, 2H), 6,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,96- 1,85 (m, 1H), 1,8-1,57 (m, 3H), 1,38-1,33 (m, 6H).

Ejemplo 206: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



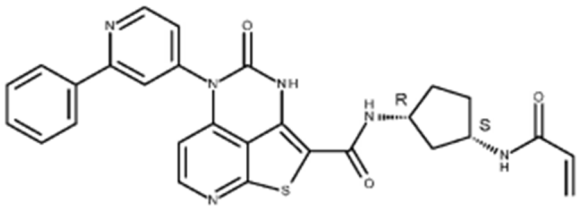
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4 ((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 12) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{31}N_5O_5S$, 561,7; m/z encontrado, 562,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29-8,23 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,32-6,14 (m, 2H), 6,02-5,96 (m, 1H), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 7H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 5H).

Ejemplo 207: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



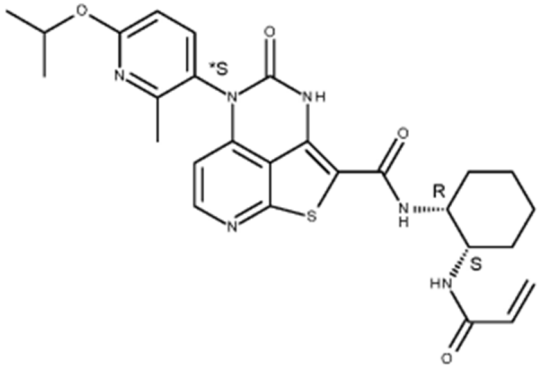
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 16) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{26}N_6O_3S$, 490,6; m/z encontrado, 491,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,65 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,16-8,02 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,37-7,24 (m, 1H), 6,22-6,10 (m, 1H), 6,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,62-5,51 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,44- 4,33 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,670-1,57 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 208: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



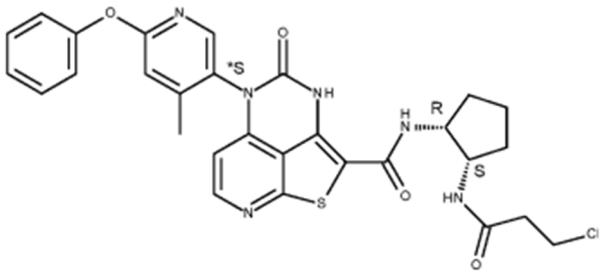
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y terc-butilo *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,90-8,82 (m, 1H), 8,37-8,28 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 3H), 7,52-7,43 (m, 4H), 6,33-6,28 (m, 1H), 6,27-6,20 (m, 2H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 1H).

Ejemplo 209: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(6-isopropox-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



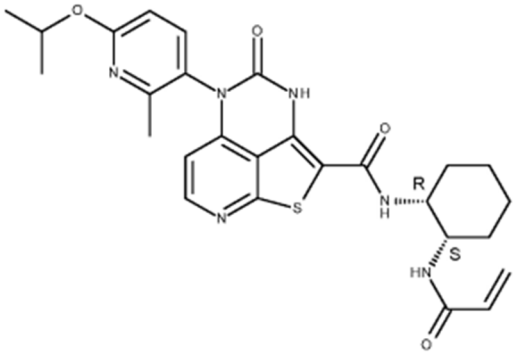
Purificación SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5 µm 250*20 mm, fase móvil: 70% de CO_2, 30% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 211) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,30-6,24 (m, 1H), 6,12-6,02 (m, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 5,40- 5,29 (m, 1H)), 4,43 (s, 1H), 4,23 -4,10 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 6H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,37 (dd, *J* = 6,1, 2,8 Hz, 6 H).

Ejemplo 210: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A, usando ácido 5-(4 metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]-3-cloropropanamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}ClN_6O_4S$, 591,1; m/z encontrado, 591,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,65 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 7,44 (dd, *J* = 8,3, 7,1 Hz, 2H), 7,31-7,15 (m, 2H), 6,98-6,87 (m, 3H), 6,04 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,38 (tt, *J* = 14,0, 6,7 Hz, 2H), 3,81 (qt, *J* = 10,6, 6,4 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (dd, *J* = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 1,90 - 1,65 (m, 4H).

Ejemplo 211: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

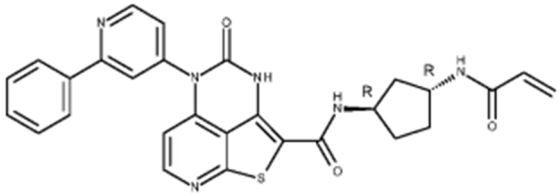


Paso A. Ácido 5-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 24, usando 6-fluoro-2-metilpiridina-3-amina, 2-propanol en el Paso A.

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A,

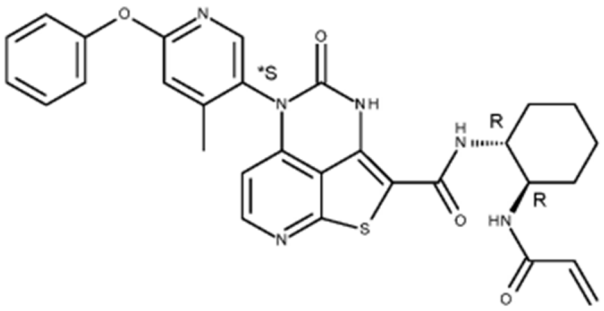
usando y usando *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40) y ácido 5-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,31 - 6,23 (m, 1H), 6,09 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,88 - 1,46 (m, 8H), 1,37 (dd, *J* = 6,2, 2,2 Hz, 6 H).

Ejemplo 212: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenvlpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



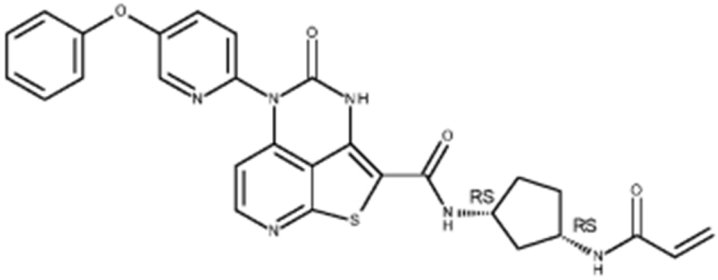
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y N-[(TR, 3R)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,87-8,79 (m, 1H), 8,27-8,19 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 4H), 6,27-6,16 (m, 3H), 5,68-5,59 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 213: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y terc-butilo *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,73 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,14 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,56 - 6,49 (m, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 1,5 Hz, 1H), 6,09 - 5,98 (m, 2H), 5,59 (dd, *J* = 10,3, 1,5 Hz, 1H), 3,96 - 3,77 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,45 - 1,21 (m, 4H).

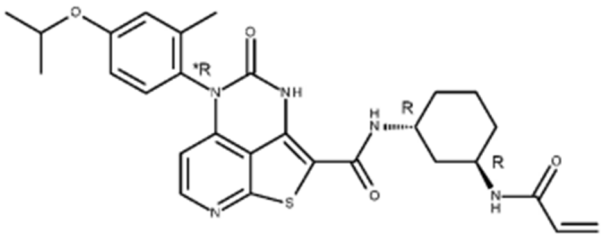
Ejemplo 214: *N*-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución enfriada, 0ºC, de ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 26, 911,4 mg, 2,25 mmol), *N*-[(1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentilo]prop-2-enamida (382,3 mg, 2,48 mmol) y diisopropiletilamina (1,9 mL) en DMF (10 mL) se añadió anhídrido propilfosfónico ((T3P®), 50% en peso en

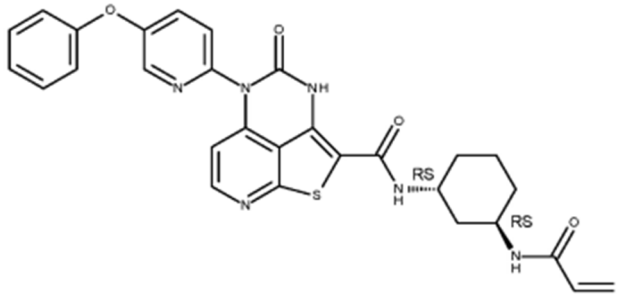
acetato de etilo, 2 ml, 9,29 mmol) gota a gota. Una vez completado por LCMS, la mezcla de reacción se repartió con EtOAc y se saturó. aq. $NaHCO_3$. Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título bruto resultante se trituró con DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. El SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IA 5µm 250*20 mm, fase móvil: 55% de CO_2, 45% de iPrOH) proporcionó el compuesto del título, N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 313) y N-((1*R,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 328). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 215: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



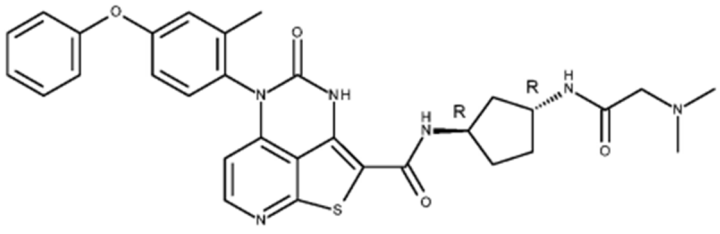
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y el terc-butilo *N*-[(1*R*,3*R*)-3-(prop-2-enoilamino)ciclohexilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z encontrado, 534,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,41-6,31 (m, 1H), 6,27-6,18 (m, 1H), 6,06 - 6,00 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 - 1,75 (m, 3H), 1,75 - 1,50 (m, 5H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 216: *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 4-oxo-5-(5 fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 26) y terc-butilo N-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,23 (s, 1H), 8,50 - 8,28 (m, 2H), 8,03 (dd, *J* = 53,5, 7,6 Hz, 2H), 7,73 - 7,55 (m, 2H), 7,55 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,16 (m, 3H), 6,39 (dd, *J* = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 10,1, 2,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,04 (m, 2H), 1,91 - 1,46 (m, 8H).

Ejemplo 217: *N*-((1*R*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

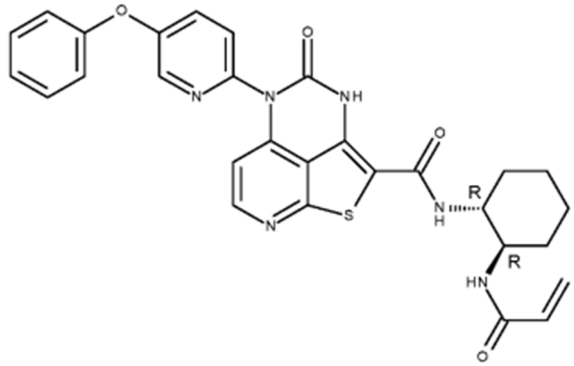


Paso A. *N*-((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando

ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo.

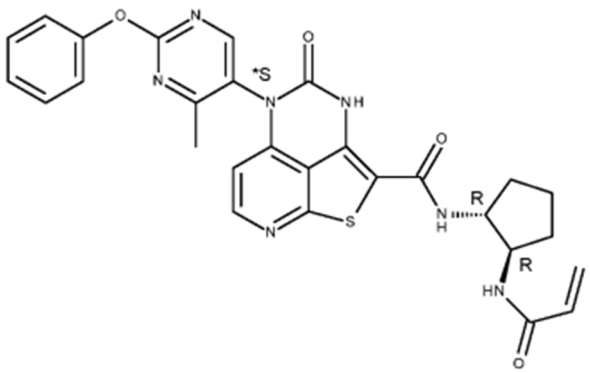
Paso B. *N*-((1*R*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 2-(dimetilamino)acético, no se necesita un paso de desprotección con HCl. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,60 1,50 (m, 1H).

Ejemplo 218: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



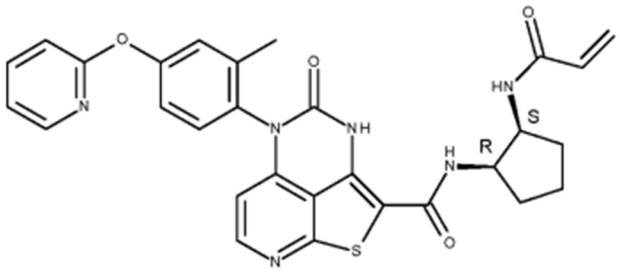
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 4-oxo-5-(5 fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 26) y terc-butilo *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s, 1H), 8,45 - 8,31 (m, 2H), 7,51 - 7,33 (m, 4H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,33 - 6,13 (m, 3H), 6,10 - 5,99 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,73 (m, 2H), 2,31 - 2,06 (m, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,46 - 1,24 (m, 4H).

Ejemplo 219: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5 ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-2 fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 13, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo, y sustituyendo diisopropiletilamina por trimetilamina. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): δ 8,54 - 8,53 (s, 1H), 8,38 - 8,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 6,31 - 6,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,25 6,20 (m, 2H), 5,66 - 5,62 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 2,35 - 2,31 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 2H).

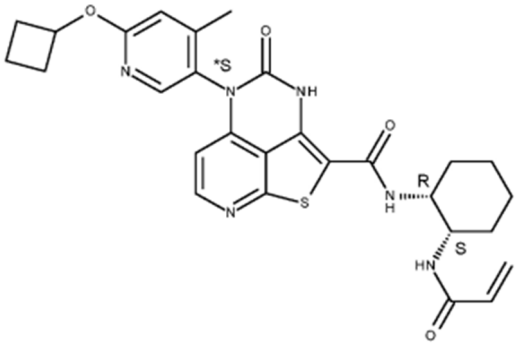
Ejemplo 220: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos A y C-F, usando 2-fluoropiridina y 4-amino-3 metilfenol en lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno y fenol en el Paso A.

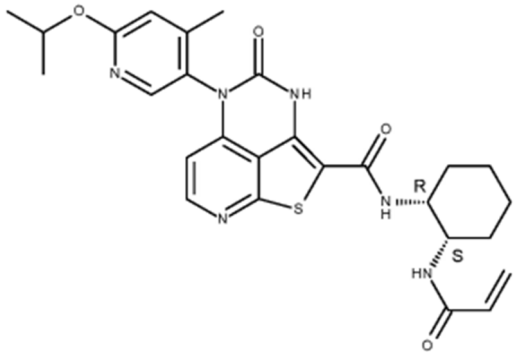
Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) y ácido 5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,33-6,16 (m, 3H), 5,67-5,55 (m, 1H), 4,48- 4,35 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 3H).

Ejemplo 221: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(6-ciclobutox-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



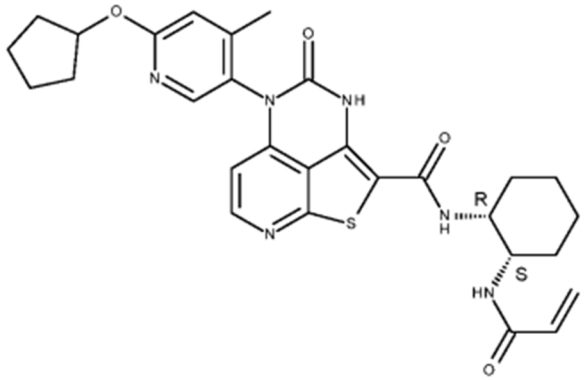
Separación quiral de (SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5 µm 250*20 mm, fase móvil: 70% CO_2, 30% MeOH) *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 183) proporciona el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z encontrado, 547,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,7 Hz, 1H), 5,23 - 5,13 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,53 - 2,45 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 5H), 1,90 - 1,61 (m, 8H), 1,59 - 1,46 (m, 2H).

Ejemplo 222: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



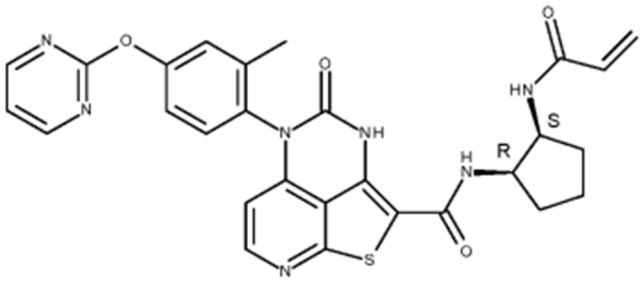
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A, usando ácido 5-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 30) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,32 - 6,23 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,70 - 5,64 (m, 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 6H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,36 (dd, *J* = 6,1, 3,8 Hz, 6H).

Ejemplo 223: N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



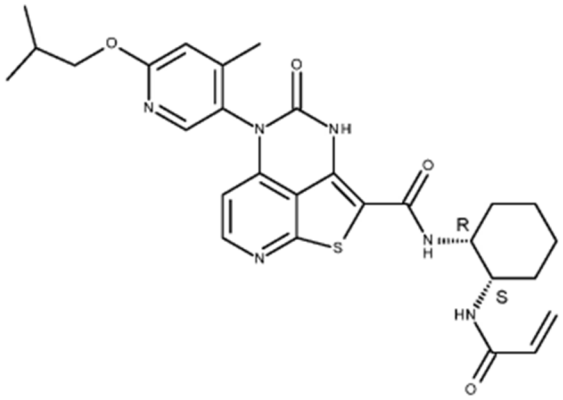
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A, usando ácido 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 25) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,7; m/z encontrado, 561,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,47 - 6,38 (m, 1H), 6,33 - 6,24 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,70 - 5,65 (m, 1H), 5,44 - 5,37 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 8H), 1,73 - 1,63 (m, 4H), 1,61 - 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 224: N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



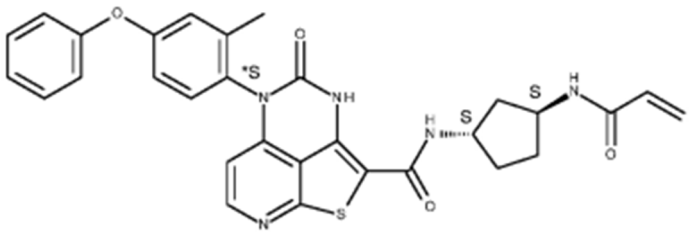
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) y ácido 5-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 15), sin desprotección con HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69-8,58 (m, 2H), 8,39-8,25 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,33-7,19 (m, 3H), 6,37-6,14 (m, 3H), 5,64-5,56 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H).

Ejemplo 225: N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



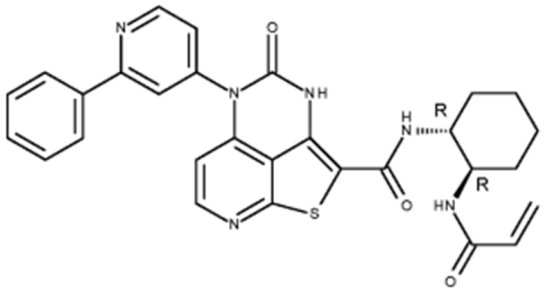
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A, usando ácido 5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 33) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,7; m/z encontrado, 549,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,48 - 6,37 (m, 1H), 6,32 - 6,24 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,67 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,88 - 1,62 (m, 6H), 1,61 - 1,46 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 226: *N*-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



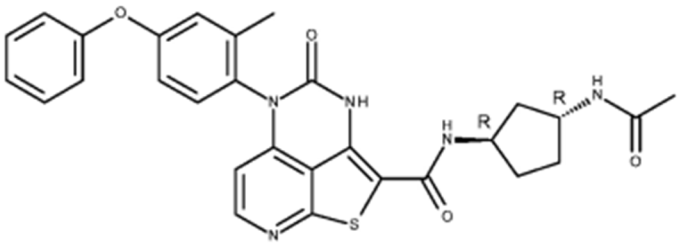
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1S, 3S)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,5 [M+H].

Ejemplo 227: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



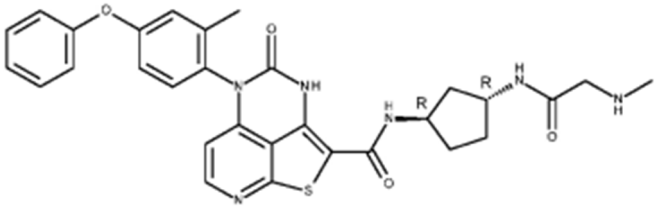
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y terc-butilo *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_60$ 3S, 538,6; m/z encontrado, 539,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,90-8,79 (m, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 4H), 6,31-6,25 (m, 1H), 6,21-6,15 (m, 2H), 5,61-5,54 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,54-1,32 (m, 4H).

Ejemplo 228: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



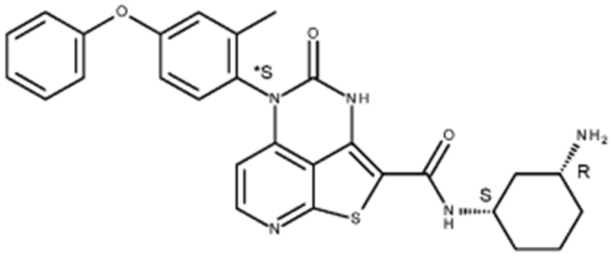
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 1) y terc-butilo *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato, en el paso A, y anhídrido acético en el paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,30 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,19 7,14 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,08-6,05 (m, 1H), 4,52 4,44 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 2,21 -2,13 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,56 -1,45 (m, 1H).

Ejemplo 229: 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



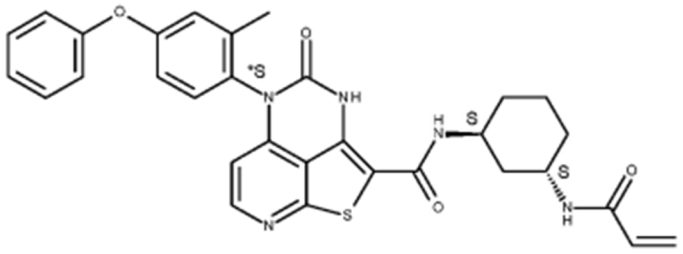
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando N-((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 217, producto del Paso A) y ácido 2-[terc butoxicarbonilo (metilo)amino]acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31-8,24 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,05-5,99 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,23 2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 230: *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



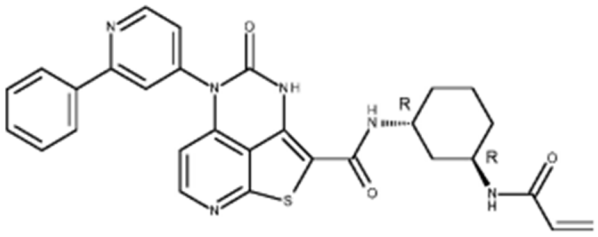
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenacenatileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 1H), 4,07-3,91 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,34 -2,23 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,88 (m, 3H), 1,57-1,27 (m, 4H).

Ejemplo 231: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



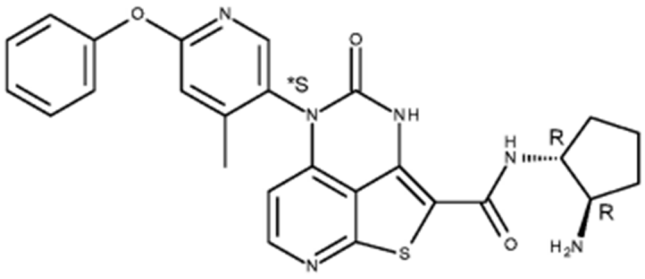
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Pasos A-B, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(S, 3S)-3-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrado, 568,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,01 6,92 (m, 1H), 6,39-6,18 (m, 2H), 6,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95-1,77 (m, 3H), 1,76-1,62 (m, 4H), 1,59-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 232: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



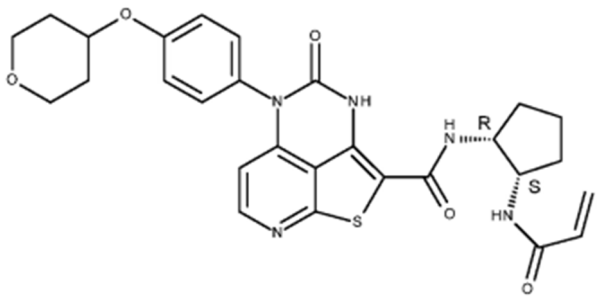
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y terc-butilo N-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_60$ 3S, 538,6; m/z encontrado, 539,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,24 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,18- 7,93 (m, 5H), 7,54-7,44 (m, 4H), 6,42-6,31 (m, 1H), 6,21 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,12-6,02 (m, 1H), 5,59-5,51 (m, 1H), 4,25-4,09 (m, 2H), 1,82-1,41 (m, 8H).

Ejemplo 233: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



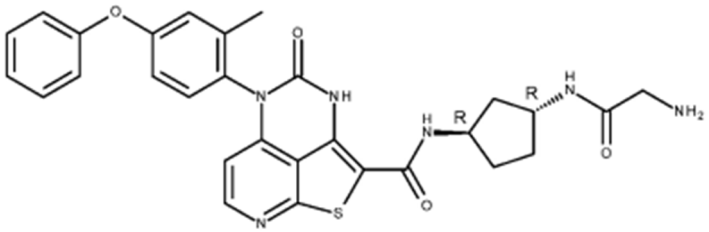
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Pasos A-B, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y (1*R*,2*R*)-*trans*-N-Boc-1,2-ciclopentanodiamina, en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}N_6$ O_3S, 500,6; m/z encontrado, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (dt, *J* = 5,4, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,01 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 4,00 (p, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,46 (s, 4H), 3,18 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (dtd, *J* = 12,7, 7,7, 4,9 Hz, 1H), 1,76 (dddd, *J* = 20,6, 13,4, 9,5, 5,2 Hz, 2H), 1,60 - 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 234: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



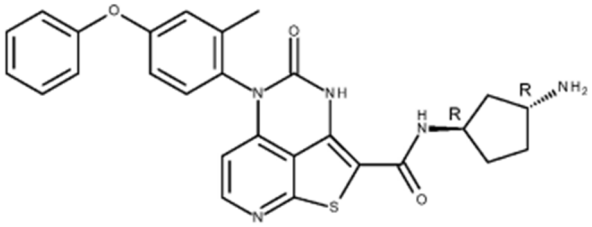
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando 5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 12) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{29}N_5O_5S$, 547,6; m/z encontrado, 548,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 235: *N*-((1*R*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



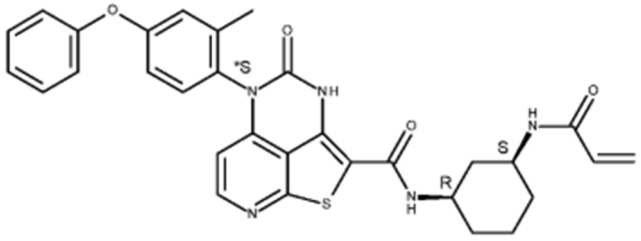
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando N-((1R,3R)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 217, producto del Paso A) y ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,2 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31-8,24 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,29 7,25 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,06 5,99 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 236: *N*-((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



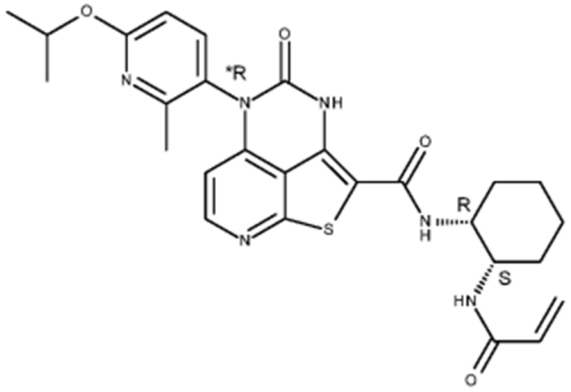
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A-B, usando 4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 26) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,15-8,09 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,16-7,00 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,89-5,83 (m, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,64 1,53 (m, 1H).

Ejemplo 237: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



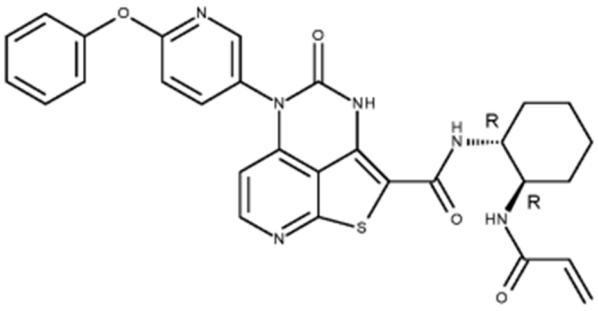
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y usando N-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrado, 568,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,23-6,17 (m, 2H), 6,08-6,04 (m, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,51-1,18 (m, 4H).

Ejemplo 238: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



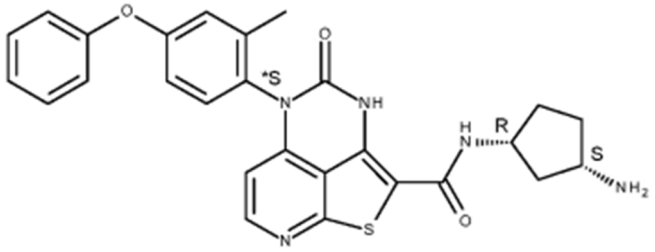
Purificación quiral de SFC (fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5 µm 250*20 mm, fase móvil: 70% de CO_2, 30% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 211) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 1,5 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,89 - 1,60 (m, 6H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,37 (dd, *J* = 6,1, 2,7 Hz, 6H).

Ejemplo 239: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-Ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



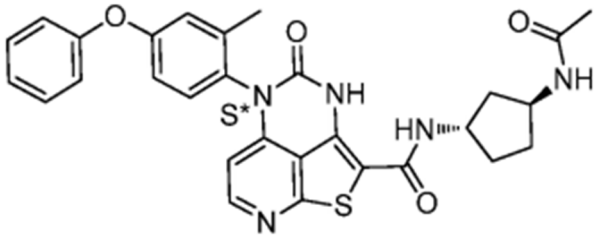
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 28) y *terc*-butilo *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,73 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,75 (td, *J* = 8,6, 8,1, 3,1 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,20 (dd, *J* = 19,5, 7,6 Hz, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 6,24 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 6,14 - 5,96 (m, 2H), 5,55 (dd, *J* = 10,0, 1,6 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,87 (dt, *J* = 22,2, 10,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,20 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,30 (dt, *J* = 36,2, 6,5 Hz, 2H).

Ejemplo 240: *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



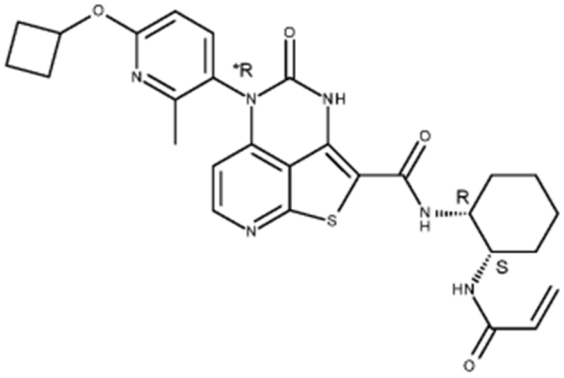
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el terc-butilo N-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,23- 7,14 (m, 1H), 7,14 7,04 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,37-4,20 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,23-1,98 (m, 6H), 1,97-1,70 (m, 2H).

Ejemplo 241: *N*-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A y anhídrido acético en el Paso B. ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,5 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 3H), 7,01-6,91 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 4,35 4,21 (m, 1H), 2,24-2,06 (m, 5H), 2,02 - 1,85 (m, 5H), 1,73-1,57 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 1H).

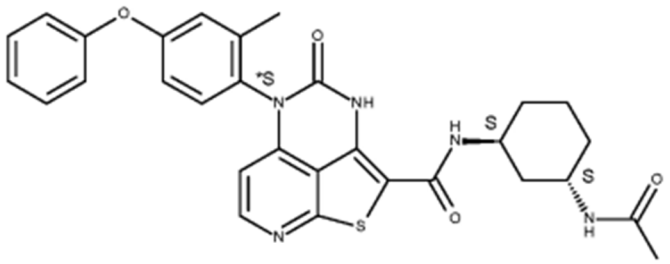
Ejemplo 242: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5 µm 250*20 mm, fase móvil: 70% CO_2, 30% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 187) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z encontrado, 547,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 1,5 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 5,26 - 5,14 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,54 - 2,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 1,91 - 1,61 (m, 8H), 1,59 - 1,45 (m, 2H).

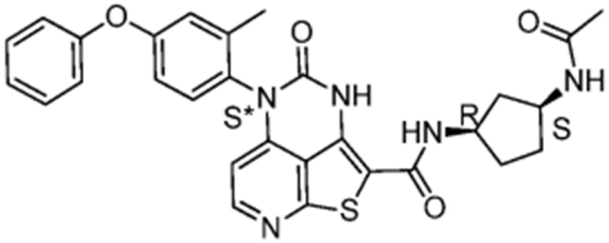
Ejemplo 243: *N*-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida.



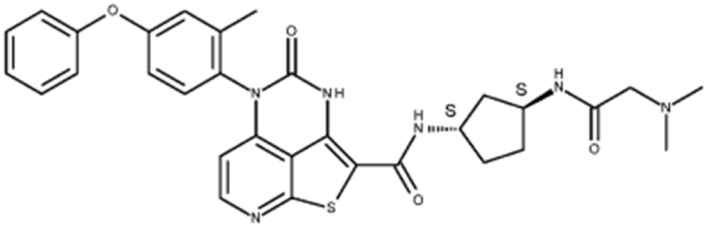
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y cloruro de acetilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,64-1,48 (m, 3H).

Ejemplo 244: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y anhídrido acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,5 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,41-4,24 (m, 1H), 4,20 4,04 (m, 1H), 2,54- 2,35 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 1H).

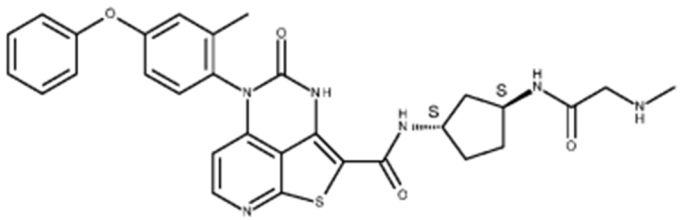
Ejemplo 245: *N*-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. N-((1S,3S)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(1*S*,3*S*)-3 aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo.

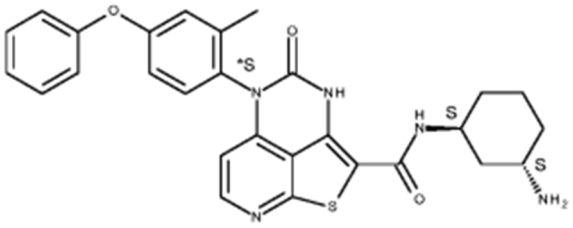
Paso B. N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando N-((1*S*,3*S*)-3 aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida y ácido 2-(dimetilamino)acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,41 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 1H), 7,20- 7,13 (m, 1H), 7,11 7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,58 - 4,43 (m, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,75-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 246: 5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*S*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



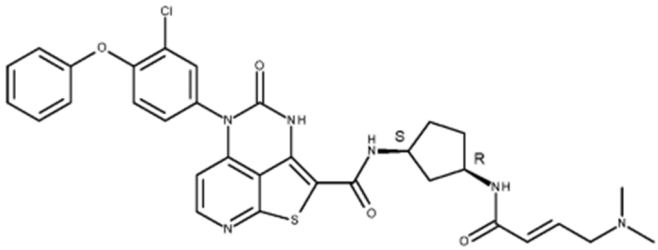
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando N-((1S,3S)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 245, producto del Paso A) y ácido 2-[terc butoxicarbonilo (metilo)amino]acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,43 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,71 - 1,47 (m, 2H).

Ejemplo 247: *N*-((1S,3S)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[((1*S*,3*S*)-3-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo en lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el paso G (400 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,97 6,90 (m, 1H), 5,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02 1,94 (m, 1H), 1,85-1,63 (m, 5H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 1H).

Ejemplo 248: 5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

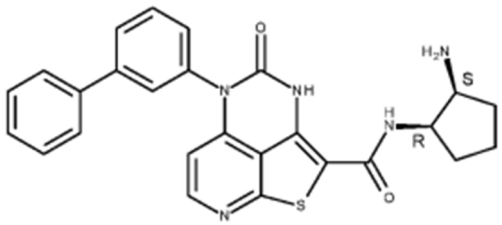


Paso A. N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(3-chloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 137, producto del Paso A) y N-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo.

Paso B. 5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida y ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico, sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{31}ClN_6O_4S$, 631,1; m/z encontrado, 631,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,18-8,12 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,18- 7,12 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,16-6,09 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H),

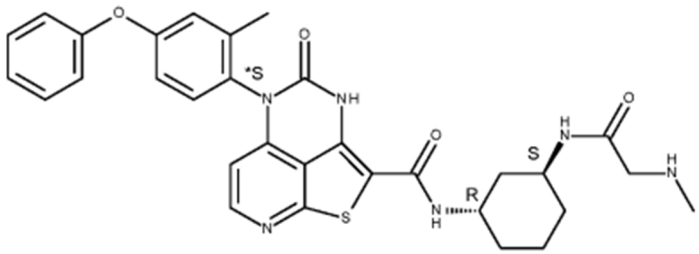
2,21 (s, 6H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H).

Ejemplo 249: 5-([1,1'-Bifenilo-3-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-([1,1'-bifenilo]-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 19) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_2S$, 469,6; m/z encontrado, 470,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16-8,11 (mz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 6,05-6,01 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H).

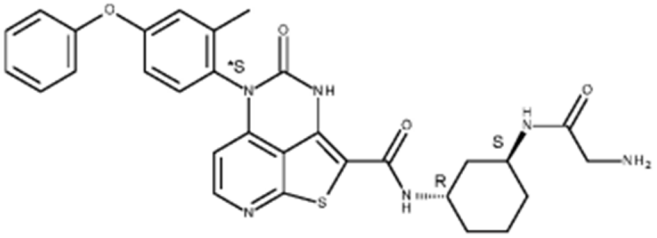
Ejemplo 250: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(1*R*,3*S*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. N-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,3*R*)-3 aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo.

Paso B. 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,3*S*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida y ácido 2-[terc butoxicarbonilo (metilo)amino]acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,44 7,35 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,88-3,73 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,53-1,18 (m, 4H).

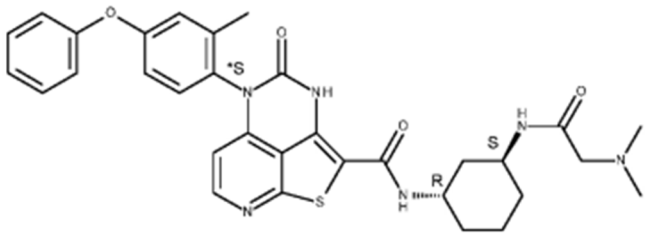
Ejemplo 251: N-((1*R*,3*S*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 250, producto del Paso A) y ácido 2-(terc butoxicarbonilamino)acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,31-

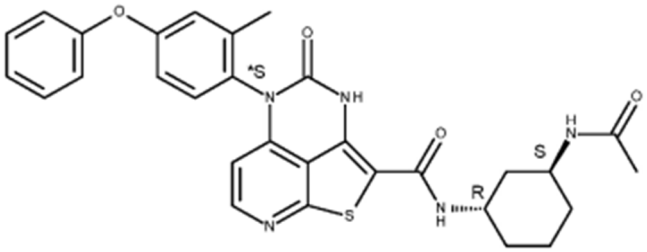
7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,10-6,05 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98 1,83 (m, 3H), 1,52-1,13 (m, 4H).

Ejemplo 252: N-((1*R*,3*S*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



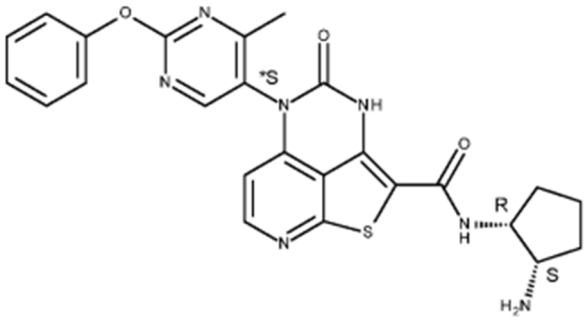
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 250, producto del Paso A) y ácido 2-(dimetilamino)acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}N_6O_4S$, 598,7; m/z encontrado, 599,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,49-1,16 (m, 4H).

Ejemplo 253: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



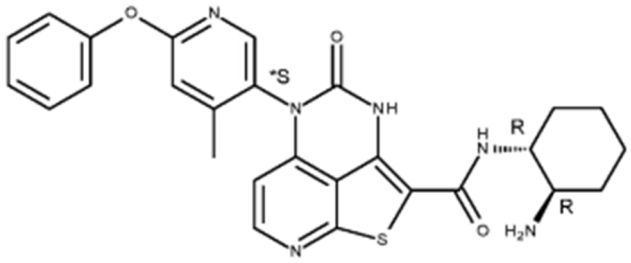
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 250, producto del Paso A) y anhídrido acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,29 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,80-3,67 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 6H), 1,51-1,37 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 1H).

Ejemplo 254: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



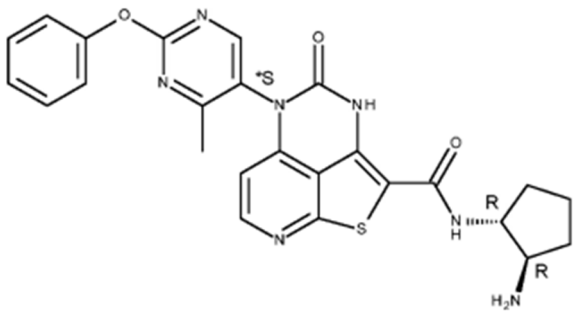
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Pasos A-B, usando ácido 5-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 13, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el carbamato de *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo) en el Paso A. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{23}N_7O_3S$, 501,6; m/z encontrado, 502,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,50 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,78 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 255: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



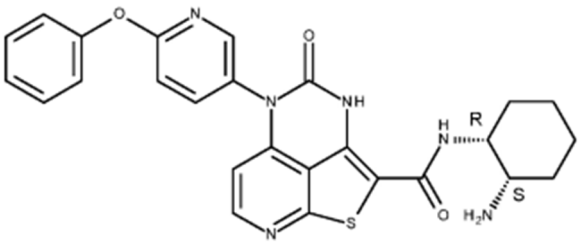
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A-B, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y terc-butilo *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z encontrado, 515,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,19 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,68 (s, 4H), 3,71 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,74 (s, 1H)), 2,21 (s, 3H), 2,07 (dd, *J* = 14,0, 10,0 Hz, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,16 (s, 1H).

Ejemplo 256: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Pasos A-B, usando ácido 5-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 13, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{23}N_7O_3S$, 501,6; m/z encontrado, 502,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,55 - 8,45 (m, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 3H), 6,11 - 6,00 (m, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 2,33 - 2,17 (m, 5H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 2H).

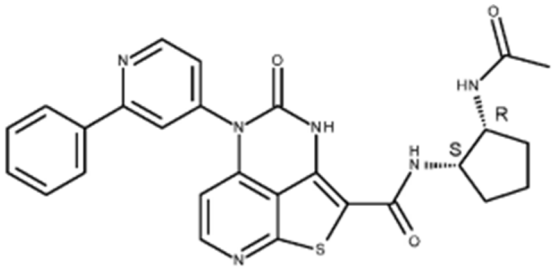
Ejemplo 257: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 28) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo, y sustituyendo diisopropiletilamina por trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrado, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 68,26 (q, *J* = 5,9, 5,4Hz, 3H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 4H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 15,5, 8,7 Hz, 2H), 6,45 (s, 2H), 6,12 - 6,04 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 1,73 - 1,37 (m, 4H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H).

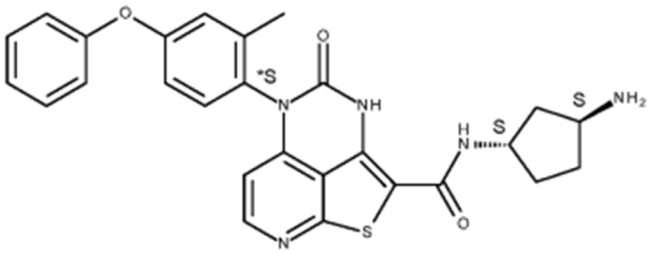
Ejemplo 258: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida.



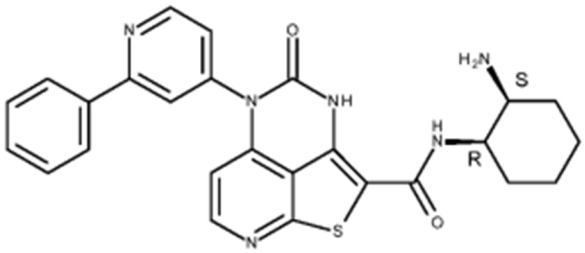
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y usando *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el paso A, y anhídrido acético y DMAP en el paso B. MS (ESI): masa calc. para C_{27} $H_{24}N_6O_3S$, 512,6; m/z encontrado, 513,5 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,86 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,14 - 7,95 (m, 3H), 7,60 - 7,38 (m, 4H), 6,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 2,10 - 1,81 (m, 6H), 1,79 - 1,51 (m, 3H).

Ejemplo 259: *N*-((1S,3S)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



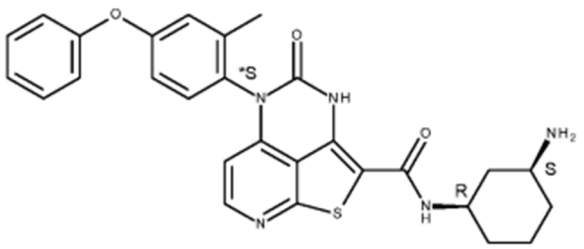
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-[(1S,3S)-3-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12 7,03 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,08 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,62-4,47 (m, 1H), 3,88 - 3,70 (m, 1H), 2,39 - 2,19 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 5H), 1,83 - 1,57 (m, 2H).

Ejemplo 260: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



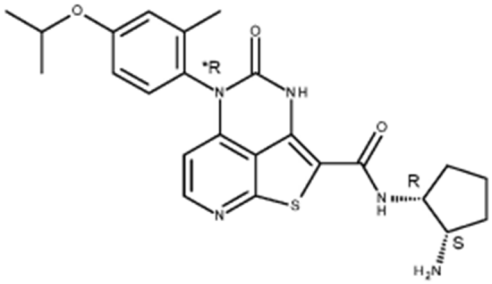
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}N_6O_2S$, 484,6; m/z encontrado, 485,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,83-8,78 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,42-7,39 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 1,92-1,69 (m, 6H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 1H).

Ejemplo 261: *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



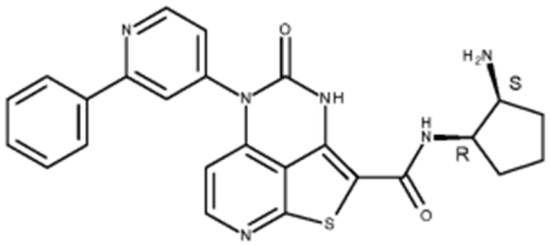
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el terc-butilo N-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,47 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,11-6,04 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,33 -2,23 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,91 (m, 3H), 1,57-1,31 (m, 4H).

Ejemplo 262: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



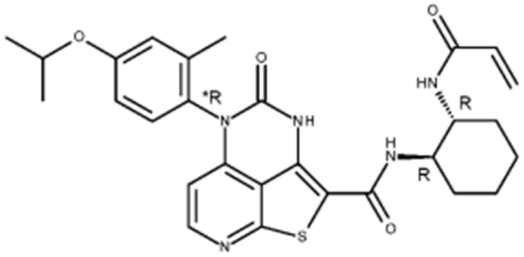
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4 isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y el terc-butilo *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{27}N_5O_3S$, 465,6; m/z encontrado, 466,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 2H), 6,06-6,01 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 6H).

Ejemplo 263: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



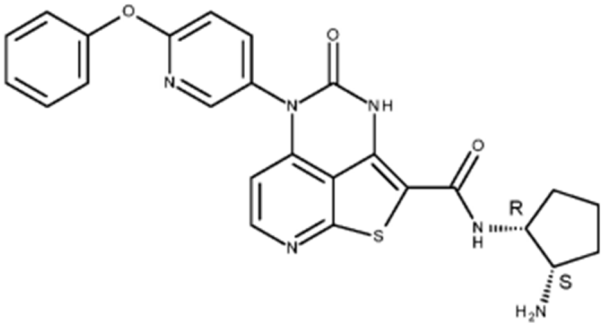
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5 (2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 20) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,5; m/z encontrado, 471,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,81 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,07-7,96 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,55 - 7,36 (m, 4H), 6,11 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,61-4,46 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,61 (m, 4H).

Ejemplo 264: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



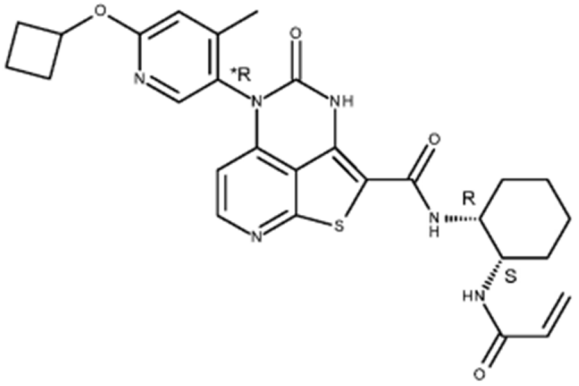
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y el terc-butilo *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z encontrado, 534,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32-8,24 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,21-6,16 (m, 2H), 6,03-5,98 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 -1,96 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 4H), 1,36-1,32 (m, 6H).

Ejemplo 265: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 28) y ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,6; m/z encontrado, 486,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) d 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,82 - 6,56 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 1,84 - 1,61 (m, 4H), 1,56 1,46 (m, 2H).

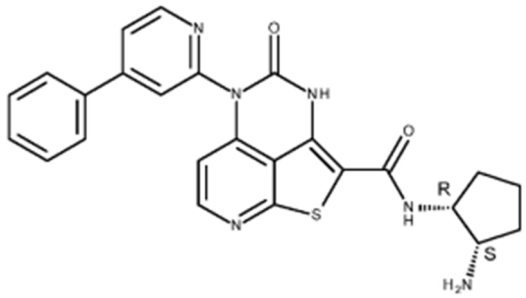
Ejemplo 266: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Separación quiral de (SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5 µm 250*20 mm, Fase móvil: 70% CO2, 30% MeOH) *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 183) proporciona el compuesto del título. MS (ESI): masa solicitada para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z encontrado, 547,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,48 - 6,38 (m, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 5,25 - 5,12 (m, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 2H), 2,23 - 2,09 (m, 5H),

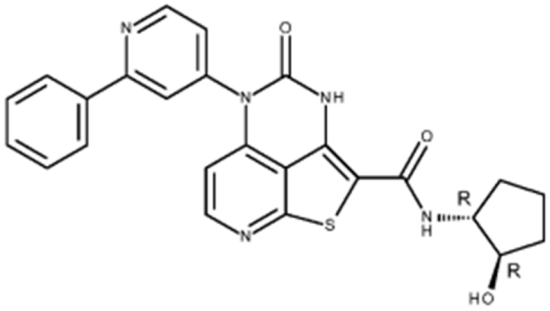
1,91 - 1,63 (m, 8H), 1,60 - 1,46 (m, 2H).

Ejemplo 267: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenilopiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



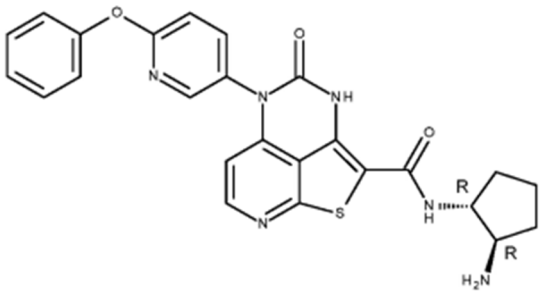
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(4-fenilpiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 21) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,5; m/z encontrado, 471,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,73-8,67 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,56 7,48 (m, 3H), 6,27-6,23 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,04 1,85 (m, 2H), 1,81-1,68 (s, 2H).

Ejemplo 268: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 20) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol en lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el paso G (91 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{21}N_5O_3S$, 471,5; m/z encontrado, 472,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,90-8,79 (m, 1H), 8,36-8,24 (m, 1H), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,51-7,41 (m, 4H), 6,32-6,22 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H).

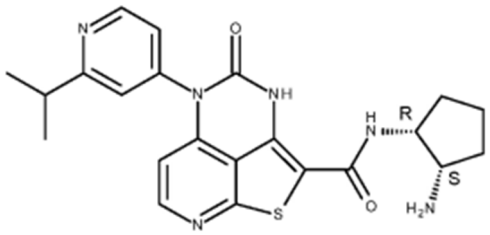
Ejemplo 269: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 28) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,6; m/z encontrado, 487,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,32 - 7,17 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,96 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H),

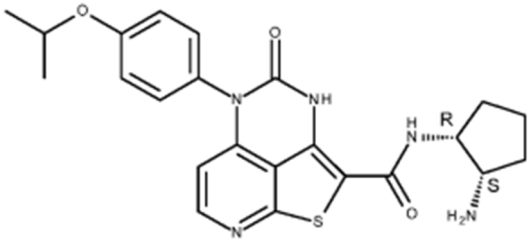
3,46 - 3,36 (m, 3H), 3,14 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 5H), 1,78 (dt, *J* = 14,7, 7,6 Hz, 2H).

Ejemplo 270: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



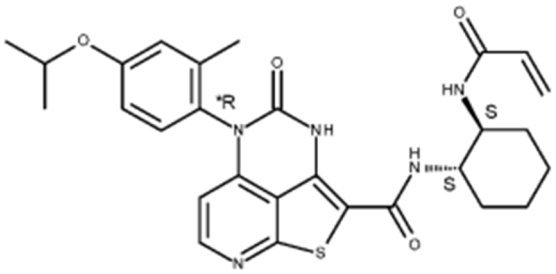
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 16) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}N_6O_2S$, 436,5; m/z encontrado, 437,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 271: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(4-isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



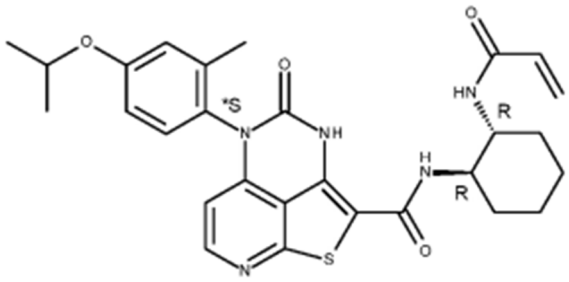
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4 isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{25}N_5O_3S$, 451,5; m/z encontrado, 452,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,72 4,65 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,79-3,64 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 2H), 2,05-1,82 (m, 2H), 1,81 1,66 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 6H).

Ejemplo 272: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



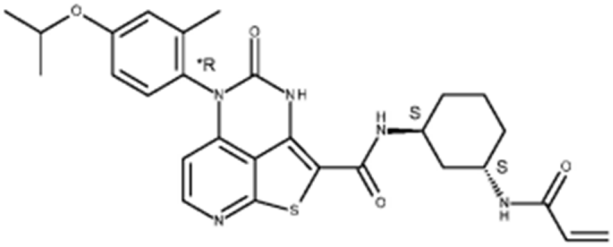
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z encontrado, 534,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30-8,26 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,21-6,16 (m, 2H), 6,03-5,98 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 -1,96 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 4H), 1,36-1,32 (m, 6H).

Ejemplo 273: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-isopropox-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



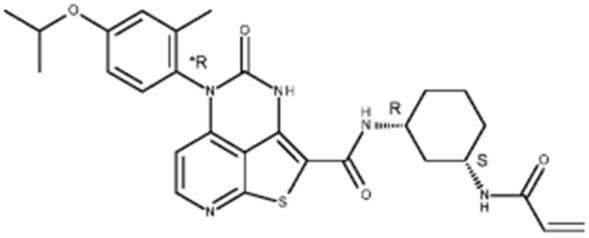
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z encontrado, 534,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30-8,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,21-6,16 (m, 2H), 6,03-5,98 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07 -1,94 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 4H), 1,36-1,32 (m, 6H).

Ejemplo 274: N-((IS. S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y terc-butilo *N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclohexilo]carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z encontrado, 534,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,41-6,29 (m, 1H), 6,27 6,18 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,94-1,77 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 4H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 275: N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



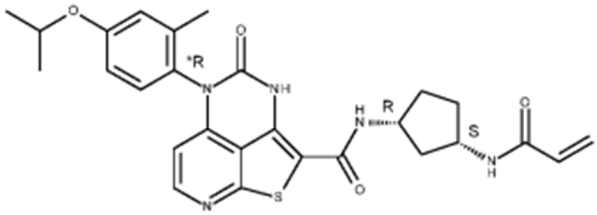
Paso A: *N*-[(1*R*,3*S*)-3-(prop-2-enoilamino)ciclohexilo]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de terc-butilo *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo]carbamato (200 mg, 0,798 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió trietilamina (0,403 g, 3,99 mmol), seguido de la adición de cloruro de prop-2-enoilo (0,0794 g, 0,877 mmol) en un baño de hielo y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título (155 mg, 72,4% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Paso B. N-(1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo)acrilamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 5, Paso B.

Paso C: N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y usando N-((1*S*,3*R*)-3-

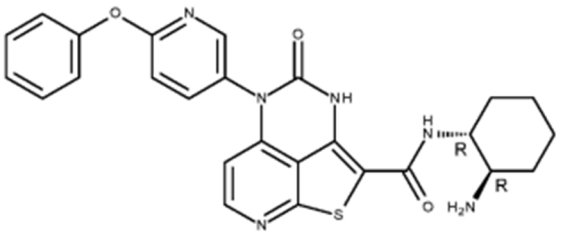
aminociclohexilo)acrilamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z encontrado, 534,7 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,25 - 6,17 (m, 2H), 6,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,67-5,57 (m, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,05-3,92 (m, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,99 - 1,80 (m, 3H), 1,56 - 1,36 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,31-1,12 (m, 2H).

Ejemplo 276: N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



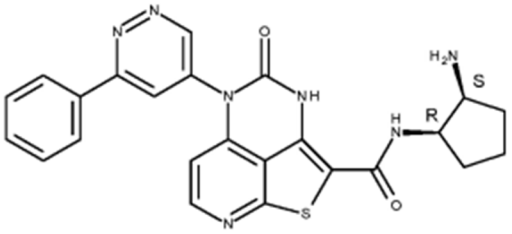
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y N-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z encontrado, 520,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,29-7,13 (mn, 1H), 7,02-6,79 (mn, 2H), 6,36-6,18 (mn, 2H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,71-5,59 (mn, 1H), 4,74-4,57 (mn, 1H), 4,45-4,30 (mn, 1H), 4,25 -4,11 (mn, 1H), 2,55- 2,40 (mn, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,96 (mn, 2H), 1,88-1,69 (mn, 2H), 1,69-1,53 (mn, 1H), 1,40-1,30 (mn, 6H).

Ejemplo 277: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



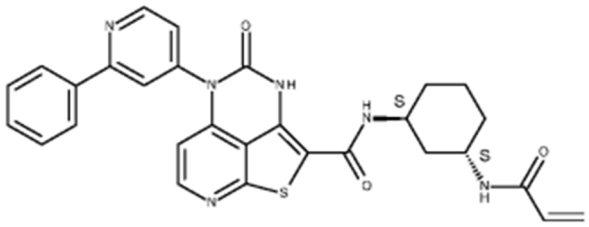
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Pasos A-B, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-tiazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27) y N-[(1*R*,2*R*)-2-ainociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}NO_3S$, 500,6; m/z encontrado, 501,1 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 5,8, 2,5 Hz, 2H), 7,69 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,00 - 5,92 (m, 1H), 5,80 (dd, *J* = 42,2, 5,5 Hz, 2H), 3,77 (qd, *J* = 11,4, 10,4, 3,7 Hz, 2H), 3,45 (s, 1H), 1,82 (dd, *J* = 23,7, 10,9 Hz, 2H), 1,40 - 1,15 (m, 4H).

Ejemplo 278: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilopiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



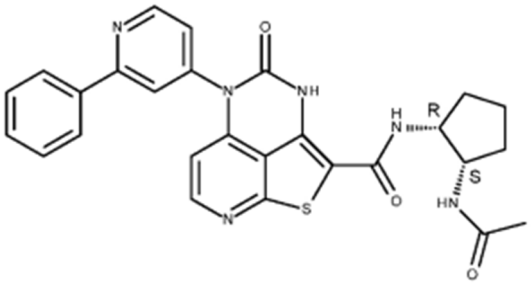
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(6-fenilpiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 203, producto del Paso B) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}N_7O_2S$, 471,5; m/z encontrado, 472,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD y DMSO-d_6): δ 9,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,45-8,38 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 4H), 7,64-7,53 (m, 3H), 6,33- 6,23 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,75 -1,56 (m, 2H).

Ejemplo 279: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



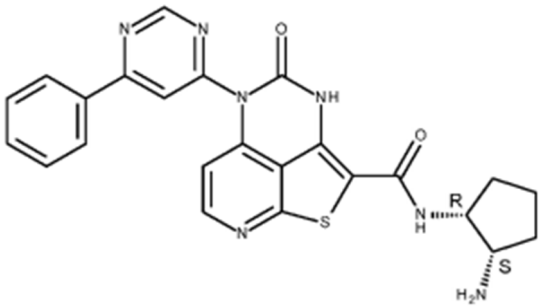
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y N-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclohexilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z encontrado, 539,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,28 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,38-8,28 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14-8,07 (m, 3H), 8,02 7,93 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 4H), 6,43-6,31 (m, 1H), 6,22 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,12-6,03 (m, 1H), 5,61-5,51 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 5H), 1,53-1,36 (m, 3H).

Ejemplo 280: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



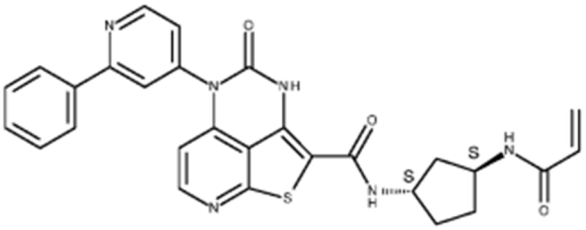
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en el paso A, y sustituyendo el anhídrido acético por cloruro de prop-2-enoilo en el paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_6O_3S$, 512,6; m/z encontrado, 513,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,85 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,07-8,00 m, 3H), 7,55-7,43 (m, 4H), 6,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,79- 1,57 (m, 3H).

Ejemplo 281: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



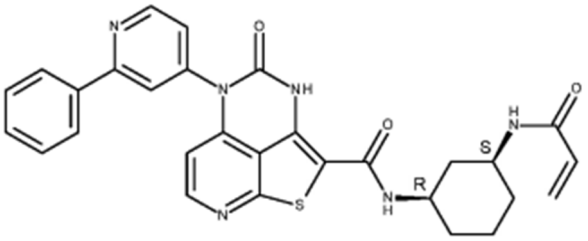
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 23) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}N_7O_2S$, 471,5; m/z encontrado, 472,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,35-9,26 (m, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 8,27-8,20 (m, 3H), 7,61-7,52 (m, 3H), 6,62-6,56 (m, 1H), 4,57-4,41 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,08-1,85 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H).

Ejemplo 282: *N*-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



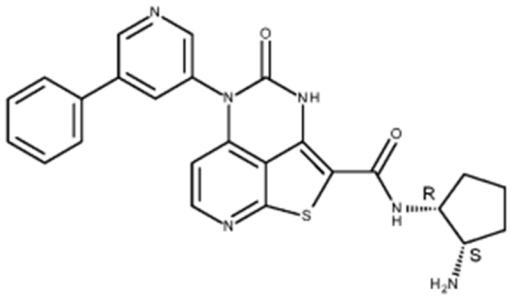
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 20) y N-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo, en el Paso A, y anhídrido acético en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,81 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,12 - 7,94 (m, 3H), 7,55-7,30 (m, 4H), 6,31-6,12 (m, 3H), 5,72 - 5,48 (m, 1H), 4,53 - 4,23 (m, 2H), 2,23 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,79 (m, 2H), 1,71-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 283: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



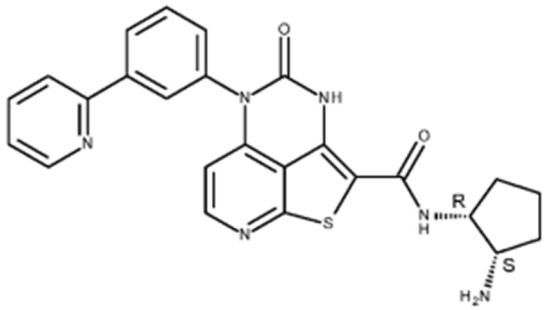
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y N-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z encontrado, 539,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,26 (s, 1H), 8,91-8,85 (m, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H), 8,19-8,11 (m, 1H), 8,10-8,03 (m, 4H), 7,52-7,45 (m, 4H), 6,23-6,12 (m, 2H), 6,10-5,98 (m, 1H), 5,58-5,50 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,73-3,59 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,37-1,27 (m, 3H), 1,13-1,08 (m, 1H).

Ejemplo 284: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilopiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



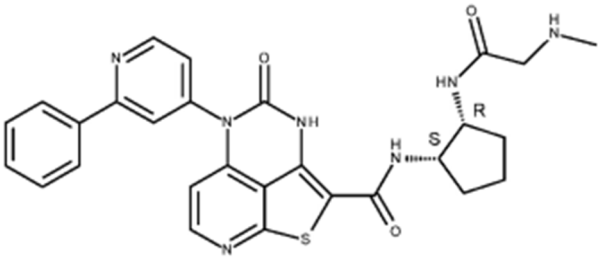
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 22) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{22}N_6O_2$ S, 470,5; m/z encontrado, 471,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,00-8,96 (m, 1H), 8,65-8,58 (m, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 6,31-6,23 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H).

Ejemplo 285: N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 194, producto del Paso A) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,5; m/z encontrado, 471,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,65-8,57 (m, 1H), 8,20-8,07 (m, 2H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,77 7,65 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 2H).

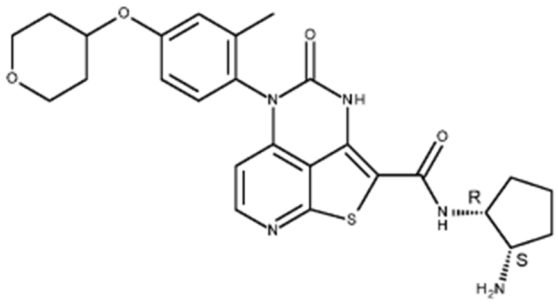
Ejemplo 286: N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y usando N-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo.

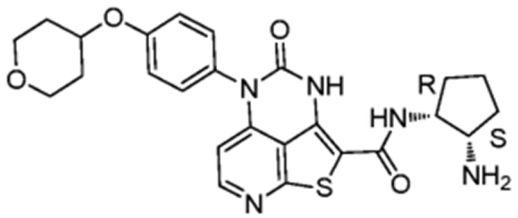
Paso B. N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 2-[terc butoxicarbonilo (metilo)amino]acético y HATU, sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_7O_3S$, 541,6; m/z encontrado, 542,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,08 - 7,96 (m, 3H), 7,52-7,41 (m, 4H), 6,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,16 - 1,96 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,80-1,58 (m, 3H).

Ejemplo 287: N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



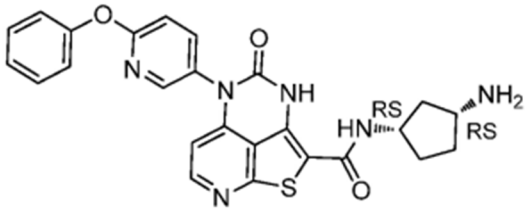
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 12) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo en lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{29}N_5O_4S$, 507,6; m/z encontrado, 508,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50 (s, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,04-5,99 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 2,19 -2,02 (m, 7H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 4H).

Ejemplo 288: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



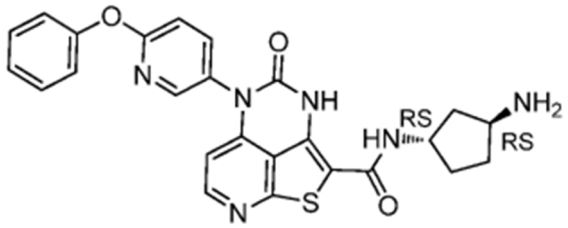
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 12) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{27}N_5O_4S$, 493,6; m/z encontrado, 494,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 4,04 3,90 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 2H), 2,25 - 2,02 (m, 4H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 4H).

Ejemplo 289: cis *N*-((1RS,3RS)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida racémica.



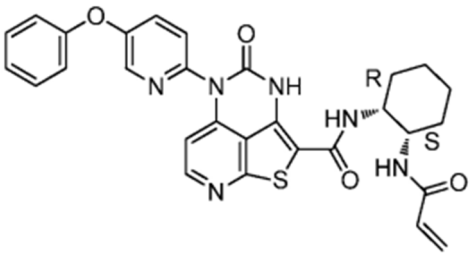
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Pasos A-B, usando 4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-cloruro de triazacenacenacetileno-2-carbonilo (Intermedio 10) y ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,6; m/z encontrado, 486,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,10 (dd, *J* = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,55 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (tt, *J* = 5,5, 2,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,11 1,89 (m, 4H).

Ejemplo 290: trans *N*-((1RS,3RS)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida racémica.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 104, Pasos A-B, usando cloruro de 4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 10) y N-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,6; m/z encontrado, 486,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (q, *J* = 2,8, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,52 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 5H), 2,28 (dq, *J* = 18,3, 7,2 Hz, 2H), 2,19 - 2,04 (m, 2H), 1,71 (tt, *J* = 13,1, 4,7 Hz, 2H).

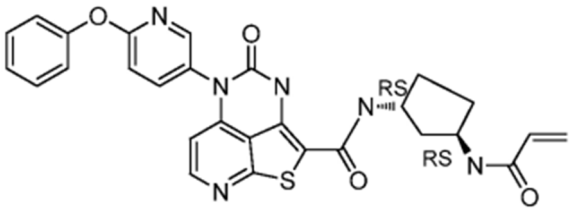
Ejemplo 291: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Pasos A-B, usando ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 26) y utilizando ((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo.

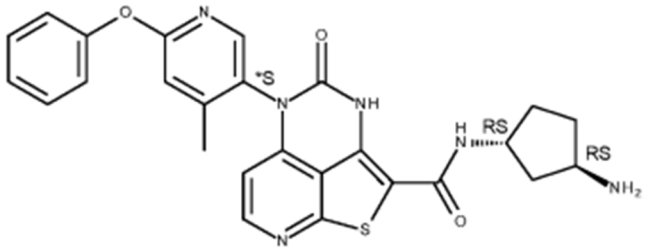
Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 337 usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,48 (s, 1H), 8,47 - 8,33 (m, 2H), 7,58 - 7,35 (m, 4H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 6,90 (m, 2H), 6,48 - 6,06 (m, 4H), 5,73 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,38 - 4,10 (m, 2H), 1,97 - 1,47 (m, 9H).

Ejemplo 292: *N*-((1*RS*,2*RS*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



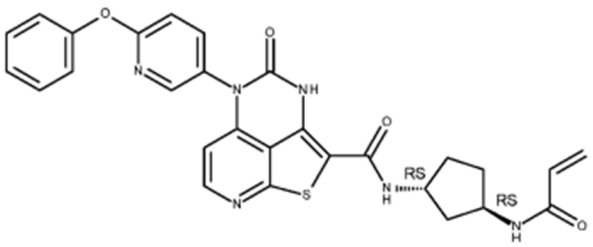
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 337, usando trans *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida racémica (Ejemplo 290). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,36 - 6,07 (m, 3H), 5,73 - 5,53 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 - 1,64 (m, 8H).

Ejemplo 293: *N*-((1R*S*,3R*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



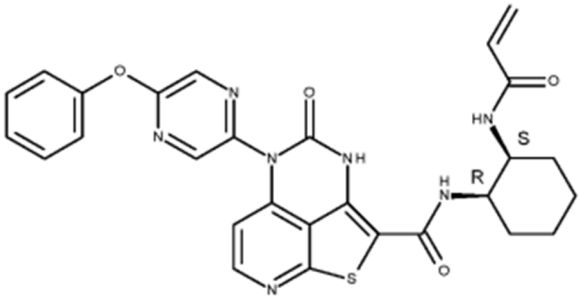
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A-B, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y terc-butilo *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrado, 500,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,24 (dd, *J* = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,99 - 5,92 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,43 (s, 4H), 2,24 (s, 1H), 2,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 1,98 (d, *J* = 19,7 Hz, 2H).

Ejemplo 294: *N*-((1*RS,3RS*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



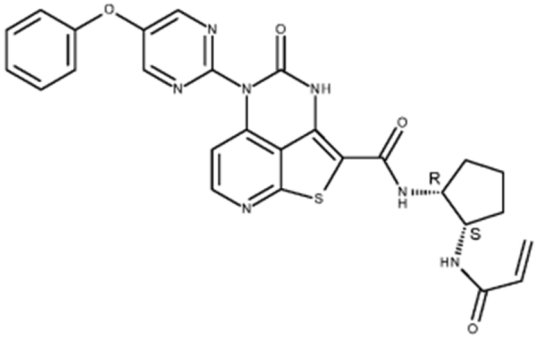
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando N-((1*RS,3RS*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 290). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, *J* = 68,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,02 (m, 4H), 6,18 (p, *J* = 6,3, 4,9 Hz, 1H), 4,65 - 4,08 (m, 7H), 3,70 - 3,33 (m, 5H), 2,50 (dt, *J* = 125,7, 7,2 Hz, 1H), 2,24 (ddq, *J* = 24,3, 13,3, 7,4, 6,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,82 (m, 1H), 1,74 - 1,40 (m, 1H), 1,41 - 1,15 (m, 1H).

Ejemplo 295: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



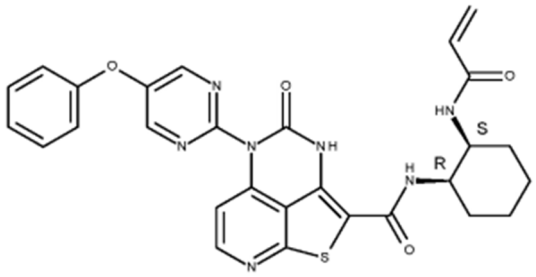
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirazina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 201, producto del Paso A) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40) (sin desprotección HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 8,25 (m, 2H), 7,97-7,77 (m, 2H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,36-7,18 (m, 3H), 6,54-6,28 (m, 2H), 6,20 6,04 (m, 1H), 5,66-5,50 (m, 1H), 4,29-4,14 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 4H), 1,59 1,49 (m, 2H), 1,45-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 296: *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



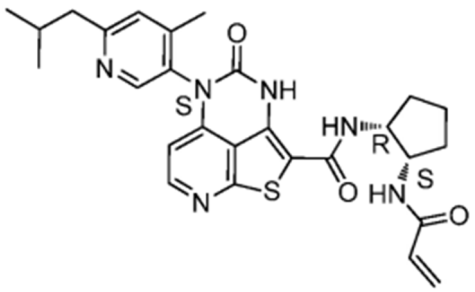
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 14) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,68 (s, 2H), 8,30-8,26 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 3H), 6,30-6,15 (m, 3H), 5,63-5,57 (m, 1H), 4,49-4,33 (m, 2H), 2,22-1,99 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 3H).

Ejemplo 297: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 14) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,68 (s, 2H), 8,32-8,26 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 3H), 6,47-6,35 (m, 1H), 6,31-6,21 (m, 2H), 5,69-5,59 (m, 1H), 4,58-4,37 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 1,83-1,49 (m, 8H).

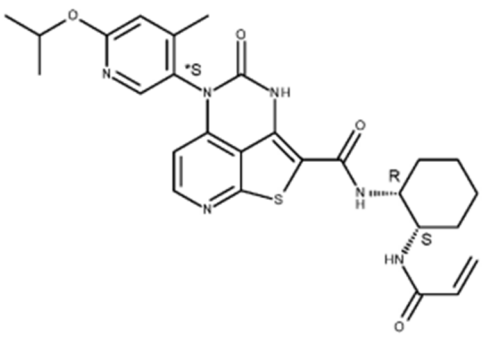
Ejemplo 298: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Ácido 5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó tratando ácido 5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 18) con el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 2 para obtener el atropisómero *S como la sal de isopropilamina. Procedimiento de eliminación de sal: la sal de isopropilamina de ácido 5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (73 g, 165 mmol) se disolvió en MeOH (438 ml) y H_2O (219 ml). Se añadió LiOH-H_2O (34,7 g, 826 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró hasta eliminar la mitad del volumen original, la solución se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 4-5 mediante la adición de 1 N HCl lentamente. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (56,1 g, 88%) como un sólido amarillo.

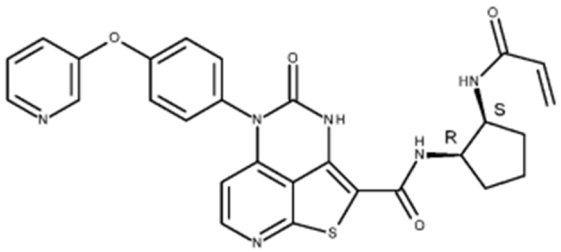
Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A un matraz de fondo redondo se añadieron ácido 5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (1,0 g, 2,62 mmol), HATU (1,29 g, 3,40 mmol), TEA (0,397 g, 3,93 mmol) y DMF (10 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió a una solución agitada N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36, 0,53 g, 3,44 mmol) y TEA (0,529 mg, 5,24 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (50 ml), el precipitado se aisló por filtración y se secó al vacío. El producto bruto se purificó por FCC (SiO_2, eluyendo con una mezcla 3:100 de MeOH:DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,81 g, 58%) como un sólido blanco. La configuración estereoquímica absoluta del compuesto del título se confirmó mediante análisis de rayos X de cristal único. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{30}N_6O_3S$, 518,6; m/z encontrado, 519,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,32 (dd, *J* = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 5,93 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 10,2, 1,6 Hz, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 2,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,27 - 2,02 (m, 6H), 1,92 - 1,61 (m, 4H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 299: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(6-isopropox-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Purificación quiral por SFC de *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 222) proporcionó el compuesto del título (fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5µm 250*20 mm, fase móvil: 70% de CO_2, 30% de MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,8 Hz, 1H), 5,35 - 5,25 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 6H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,36 (dd, *J* = 6,1, 3,8 Hz, 6H).

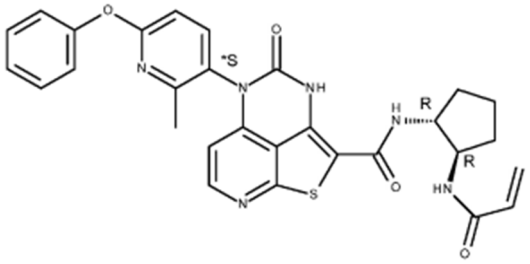
Ejemplo 300: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(*S)-(4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. 3-(4-Nitrofenoxi)piridina. El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas en el Intermedio 1, Paso A, usando 1-fluoro-4-nitrobenceno y piridina-3-ol. Paso B. Ácido 4-oxo-5-(4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, Pasos B-C, usando 3-(4-nitrofenoxi)piridina.

Paso C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,44-8,40 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,50 7,44 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,32-6,24 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 2H), 5,64-5,59 (m, 1H), 4,47 4,37 (m, 2H), 2,16 -2,01 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,82-1,61 (m, 3H).

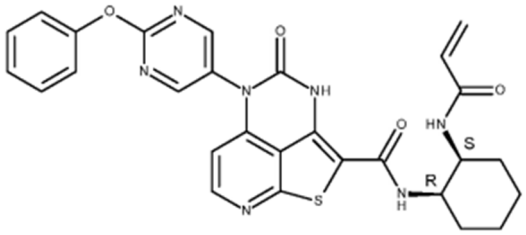
Ejemplo 301: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y terc-butilo *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato, y sustituyendo diisopropiletilamina por trietilamina.

Paso B. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 337, usando *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,0 [M+H]. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,55 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,10 (m, 3H), 6,93 - 6,73 (m, 2H), 6,45 - 6,26 (m, 2H), 1,72 - 1,70 (m, OH), 6,19 - 5,96 (m, 2H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,27 - 3,98 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 4H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,66 - 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 302: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

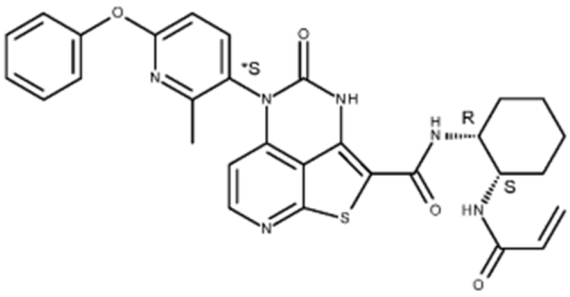


Paso A. 5-Nitro-2-fenoxipirimidina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 24, Paso A, usando 2-cloro-5-nitropirimidina y fenol, y sustituyendo TEA o DIEA por Cs_2CO_3.

Paso B. Ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Intermedia 16, Pasos B-C, usando 5-nitro-2-fenoxipirimidina en el Paso B.

Paso C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40) y ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,12 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,37-8,32 (m, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H), 6,44-6,33 (m, 2H), 6,16-6,07 (m, 1H), 5,62-5,56 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,45-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 303: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

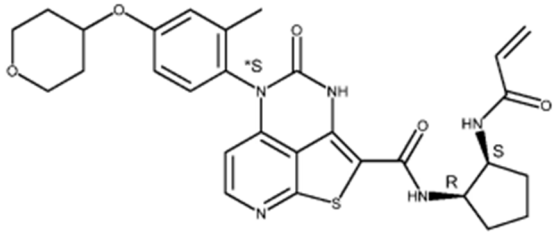


Paso A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexl)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato y diisopropiletilamina de terc-butilo.

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 337. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,52 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,37 (m, 3H), 7,26 - 7,18 (m, 3H), 7,14 - 7,01 (m, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 16,9, 1,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,2, 1,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,10 - 1,88 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 4H), 1,60 - 1,56 (m, 2H).

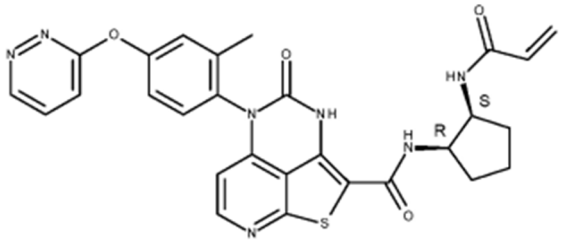
Ejemplo 304: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-

dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 12) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo, y sustituyendo diisopropiletilamina por trietilamina en el Paso A. Purificación quiral SFC (Fase estacionaria: CHIRALCEL OD-H 5pm 250x20mm, Fase móvil: 65% CO_2, 35% MeOH) proporcionó el compuesto del título y *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 347) MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{31}N_5O_5S$, 561,7; m/z encontrado, 562,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29-8,23 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,32-6,14 (m, 2H), 6,02-5,96 (m, 1H), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 7H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 5H).

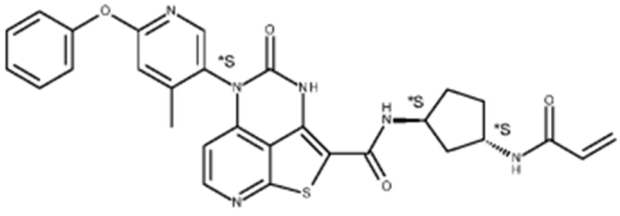
Ejemplo 305: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi) fenl)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 3,6-dicloropiridazina, 3-metilo-4-nitrofenol, Paso A, (sin Cu).

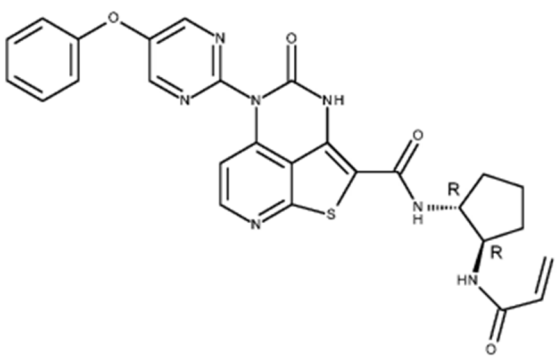
Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (intermedio 36) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,95 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,53-7,38 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 6,34-6,14 (m, 3H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 3H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 3H).

Ejemplo 306: *N*-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



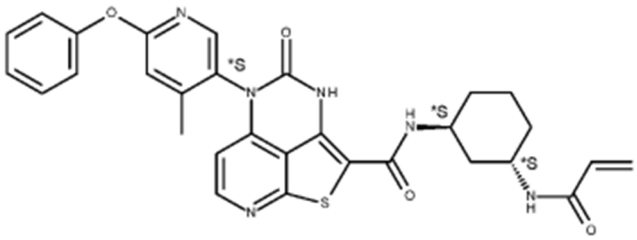
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso C, usando N-((1*RS,3RS*)-3-aminociclopentilo)-5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 293); la purificación se realizó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de CO_2, 50% de iPrOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,9, 1,5 Hz, 1H), 6,14 - 6,01 (m, 2H), 5,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,52 (dh, *J* = 10,3, 7,2 Hz, 2H), 2,39 - 2,18 (m, 4H), 2,03 (qdd, *J* = 13,9, 7,9, 6,6 Hz, 2H), 1,69 - 1,46 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H).

Ejemplo 307: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 14) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 46), sin desprotección con MeOH/HCl. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69 (s, 2H), 8,35-8,30 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 3H), 6,33-6,28 (m, 1H), 6,24-6,20 (m, 2H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,34-4,17 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,69 -1,47 (m, 2H).

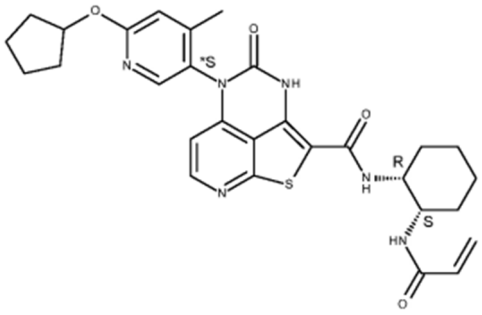
Ejemplo 308: N-(1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. N-((1RS3RS)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A-B, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el rac-[((1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo]carbamato de *terc*-butilo.

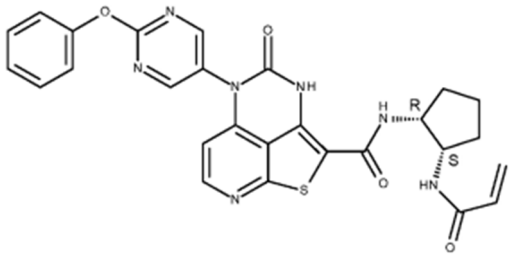
Paso B. *N*-((1**S*.3**S*)-3-Acilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso C, usando N-((1RS,3RS)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida; La purificación quiral de SFC proporcionó el compuesto del título y *N*-((1**R*,3**R*)-3-acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 332) (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H, 5 µm, 250 x 20 mm, Fase móvil: 60% CO_2, 40% de iPrOH) (387 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,42 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,30 (dd, *J* = 17,0, 1,5 Hz, 1H), 6,17 - 6,02 (m, 2H), 5,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 10,3, 1,5 Hz, 1H), 4,27 (dqt, *J* = 19,9, 7,5, 3,9 Hz, 2H), 2,21 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,92 - 1,63 (m, 4H), 1,54 (dtd, *J* = 12,2, 7,8, 4,0 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 309: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(6-(ciclopentiloox)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



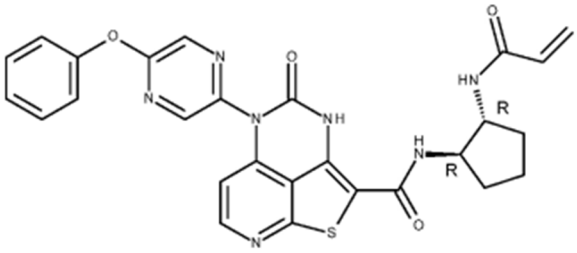
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A, usando ácido 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 25, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y usando *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,7; m/z encontrado, 561,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 5,44 - 5,37 (m, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 8H), 1,74 - 1,63 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 310: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



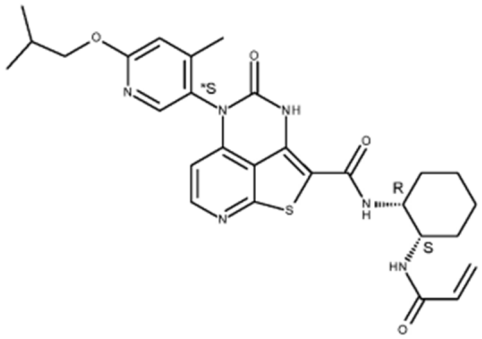
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40) y ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 302, producto del Paso B) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, una mezcla de DMSO-d_6 y CD_3OD): δ 8,70 (s, 2H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,90-7,64 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,34-6,29 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 5,56-5,49 (m, 1H), 4,33- 4,21 (m, 2H), 1,99-1,63 (m, 2H), 1,79-1,57 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 1H).

Ejemplo 311: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



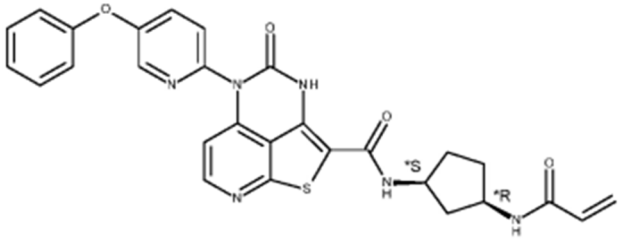
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A y ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirazina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 201, producto del Paso A) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 46) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50-8,45 (m, 1H), 8,36-8,29 (m, 2H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 3H), 6,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,24-6,16 (m, 2H), 5,67 5,57 (m, 1H), 4,37-4,15 (m, 2H), 2,26-2,07 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 312: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



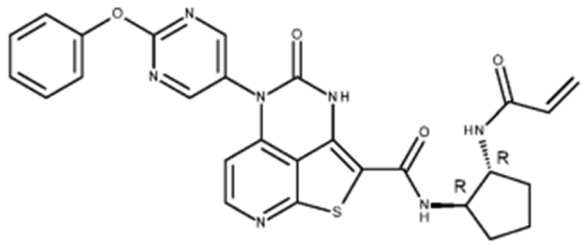
SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5 µm 250*20 mm, Fase móvil: 70% CO_2, 30% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 225) proporcionó el compuesto del título y *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 352). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,7; m/z encontrado, 549,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,39 - 8,29 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 6,16 - 6,06 (m, 1H), 5,67 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,22 4,15 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 3H), 1,75 1,61 (m, 3H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 313: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



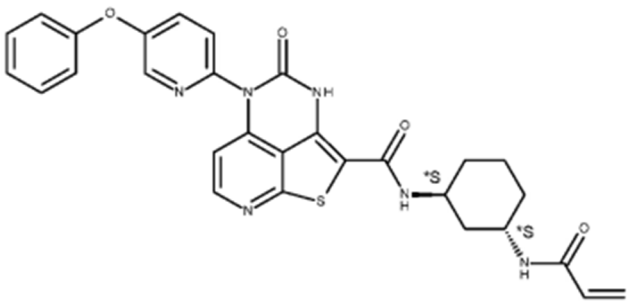
El compuesto del título se aisló por SFC quiral del Ejemplo 214. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,53 - 8,26 (m, 2H), 7,59 - 7,33 (m, 5H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 6,54 - 6,45 (m, 1H), 6,44 - 6,34 (m, 1H), 6,26 - 6,20 (m, 1H), 6,10 (dd, *J* = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 2,54 - 2,40 (m, 1H), 2,10 - 1,57 (m, 4H), 0,86 - 0,82 (m, 1H).

Ejemplo 314: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



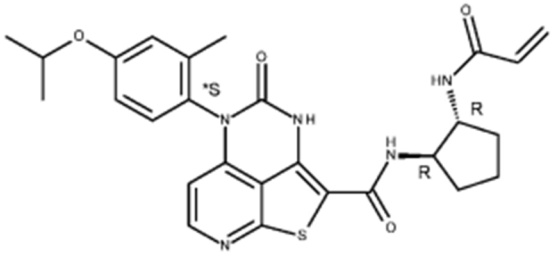
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 46) en lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo y ácido *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40) y ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 302, producto del Paso B) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,28 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,44 - 8,00 (m, 3H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,18 (m, 3H), 6,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,23-6,10 (m, 1H), 6,09-5,97 (m, 1H), 5,60-5,50 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 2H), 1,76 - 1,37 (m, 4H).

Ejemplo 315: *N*-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



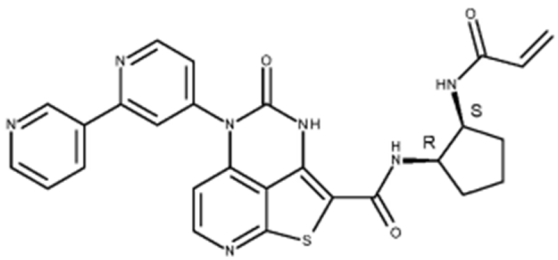
Purificación quiral por SFC de N-((1*RS,3RS*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina 2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 216), (Fase estacionaria: Chiralpak IA, 5 µM, 250 x 20 mm, Fase móvil: 50% CO_2, 50% iPrOH) proporcionó el compuesto del título y N-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 344). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,44 (s, 1H), 8,46 - 8,30 (m, 2H), 7,58 - 7,35 (m, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 6,34 - 6,22 (m, 2H), 6,16 - 6,06 (m, 1H), 5,94 - 5,86 (m, 1H), 5,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,68 - 5,61 (m, 1H), 9,41 - 9,24 (m, OH), 4,35 - 4,19 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 5H), 1,59 - 1,49 (m, 1H).

Ejemplo 316: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-isopropox-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4 isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 31, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (intermedio 46), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z encontrado, 520,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,13 (s, 1H), 8,32-8,23 (m, 2H), 8,22-8,12 (br, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,22-6,11 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,60-5,50 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,27-4,08 (m, 2H), 2,07 1,90 (m, 5H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 317: 5-([2,3'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

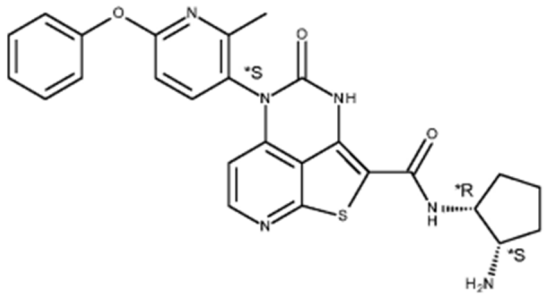


Paso A. 5-([2,3'-Bipiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-ácido carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 19, Método A, usando ácido piridina-3-ilborónico y 2-cloropiridina-4-amina, y sustituyendo $PdCl_2(PPh_3)_2$ por $Pd(OAc)_2$, en el Paso A.

Paso B. 5-([2,3'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-([2,3'-bipiridina]-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrado, 526,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,31-9,19 (m, 1H), 8,98-8,86 (m,

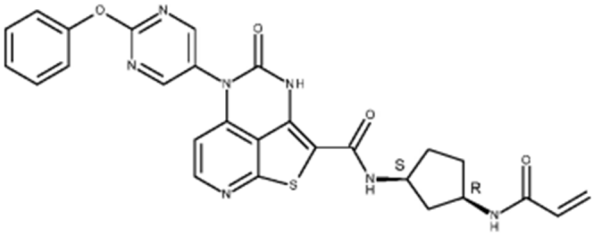
1H), 8,65-8,56 (m, 1H), 8,54-8,47 (m, 1H), 8,35-8,26 (m, 1H), 8,21-8,11 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 6,34-6,23 (m, 2H), 6,23-6,16 (m, 1H), 5,67-5,55 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Ejemplo 318: *N*-((1*R,2*S)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



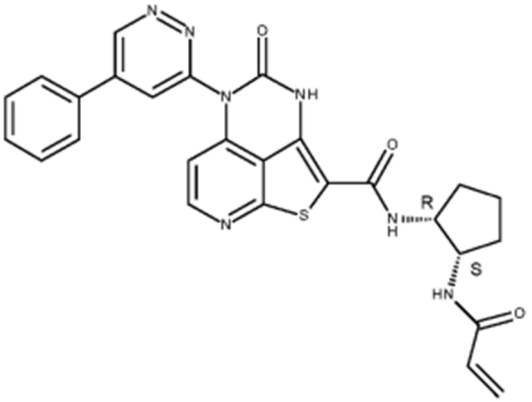
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrado, 501,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,84 6,76 (m, 1H), 6,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,55 (m, 5H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 319: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 337, usando *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo y ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 302, producto del Paso B). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 320: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: 3-cloro-5-fenilo-piridazina. Una solución de 3,5-dicloropiridazina (2,00 g, 13,4 mmol), ácido fenilborónico (1,64 g, 13,4 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,301 g, 1,34 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenilo-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (1,906 g, 2,685 mmol), KF (1,947 g, 33,56 mmol), dioxano (50 mL) y agua (12 mL) se agitó a reflujo durante 15 h bajo N_2. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (1,53 g, 59,8% de rendimiento) como

un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_7ClN_2$, 190,63; m/z encontrado, 190,0 $[M+H]^+$.

Paso B: (5-Fenilpiridazina-3-ilo)carbamato de terc-butilo. Una mezcla de 3-cloro-5-fenilo piridazina (1,53 g, 8,03 mmol), carbamato de terc-butilo (1,88 g, 16,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,592 g, 0,803 mmol), Xphos (0,928 g, 1,61 mmol) y Cs_2CO_3 (6,54 g, 20,1 mmol) en dioxano (30 ml) se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se repartió entre EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (0,96 g, 44% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_7N_3O_2$, 271,31; m/z encontrado, 272,0 $[M+H]^+$.

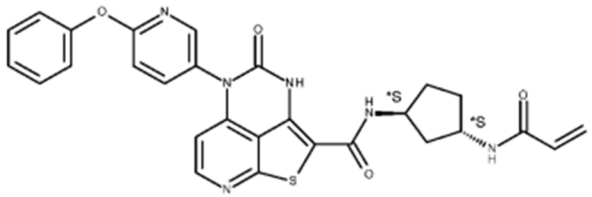
Paso C: 3-amino-4-((terc-butoxicarbonilo)(5-fenilpiridazina-3-ilo)amino)tieno[2,3-blipiridina-2-carboxilato de metilo. El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas en el Intermedio 1, pasos C-D, y usando (5-fenilpiridazina-3-ilo)carbamato de terc-butilo y Cs_2CO_3 en lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno y K_2CO_3 en el paso C (1,05 g). MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{23}N_5O_4S$, 477,54; m/z encontrado, 478,3 $[M+H]^+$.

Paso D: 3-amino-4-((5-fenilpiridazina-3-ilo)amino)tieno[2,3-blpiridina-2-carboxilato de metilo. Una solución de metilo 3-amino-4-((terc-butoxicarbonilo) (5-fenilpiridazina-3-ilo)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato (1,05 g, 2,20 mmol) en TFA (4 ml) y DCM (12 ml) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,79 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{15}N_5O_2S$, 377,42; m/z encontrado, 378,3 $[M+H]^+$.

Paso E. Ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos E-F, usando 3-amino-4-((5-fenilpiridazina-3-ilo)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo.

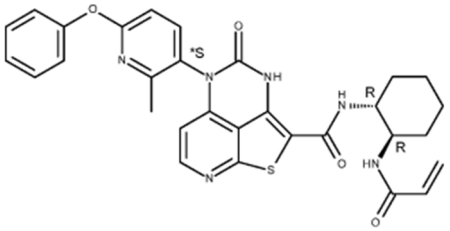
Paso F: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) (sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): calculado en masa para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrado, 526,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,27 (s, 1H), 9,86-9,83 (m, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 7,99 -7,93 (m, 2H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 6,34-6,28 (m, 1H), 6,28-6,18 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 1H), 5,58-5,52 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 321: *N*-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se purificó a partir de N-((1*RS*,2*RS*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 292) SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IA, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% CO_2, 50% iPrOH) proporcionó el compuesto del título y N-((1**R*,3***R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 334). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,17 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,17 (m, 4H), 7,11 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (p, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,29 (dq, *J* = 16,9, 1,4 Hz, 1H), 6,20 - 6,07 (m, 2H), 5,65 (dq, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,44 (dp, *J* = 27,6, 6,8 Hz, 2H), 2,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,25 (tdd, *J* = 12,2, 7,3, 3,5 Hz, 2H), 1,96 (dq, *J* = 23,9, 6,7 Hz, 2H), 1,67 - 1,48 (m, 2H).

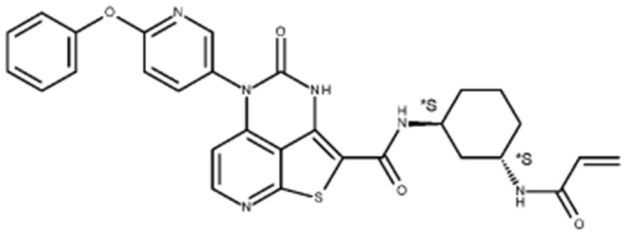
Ejemplo 322: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y terc-butilo *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato y sustituyendo diisopropiletilamina por diisopropiletilamina por trietilamina.

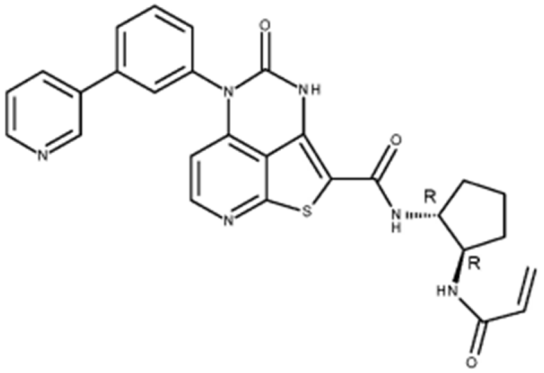
Paso B. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 337, usando *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,0 $[M+H]$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,61 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 3H), 7,26 7,14 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,39 - 6,19 (m, 2H), 6,17 - 5,93 (m, 2H), 5,62 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,04 - 3,74 (m, 2H), 2,33 - 1,36 (m, 11H).

Ejemplo 323: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 28) y *racémico*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo]carbamato de *terc*-butilo en el Paso A. Purificación SFC quiral de *N*-((1*RS,3RS*)-3-acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida racémica (Fase estacionaria: Chiralpak IA, 5 µM, 250 x 20 mm, Fase móvil: 50% de CO_2, 50% de iPrOH) proporcionó el compuesto del título y N-((1**R*,3**R*)-3-Acrilaidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 331). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (tt, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,36 (dt, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 7,13 (ddd, *J* = 9,0, 5,9, 2,7 Hz, 1H), 6,32 - 6,21 (m, 2H), 6,21 (ddt, *J* = 7,0, 4,8, 2,1 Hz, 1H), 5,67 (ddd, *J* = 9,6, 4,9, 2,2 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 7,2, 3,5 Hz, 1H), 4,15 (dq, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 1,90 (td, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 2H), 1,77 (dd, *J* = 9,4, 4,6 Hz, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 2H), 1,54 (q, *J* = 9,4 Hz, 1H).

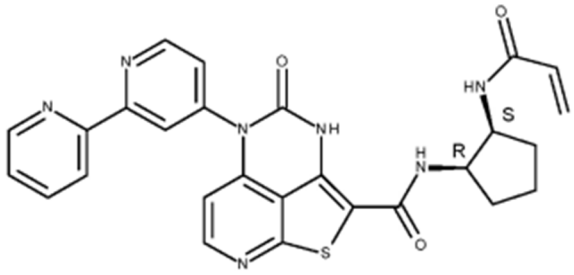
Ejemplo 324: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 202, producto del Paso A) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 46) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,94-8,79 (m, 1H), 8,60-8,49 (m, 1H), 8,33-8,24 (m, 1H), 8,20-8,09 (m, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 6,25-6,12 (m, 3H), 5,66-5,56 (m, 1H), 4,33-4,13 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,72-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 325: 5-([2,2'-bipiridina]-4-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida.

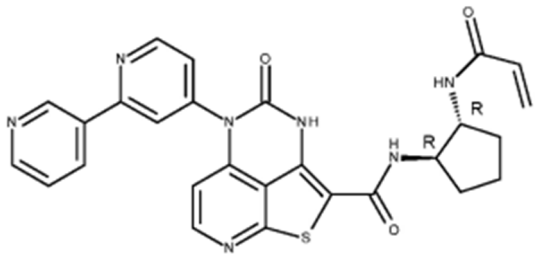


Paso A. 4-Nitro-2,2'-bipiridina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 20, Paso A, usando 2-(trimetilstanil)piridina y 2-cloro-4-nitropiridina, sin base, y DMF como disolvente.

Paso B. Ácido 5-([2,2'-bipiridina]-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, Pasos B-C, usando 4-nitro-2,2'-bipiridina en el Paso B.

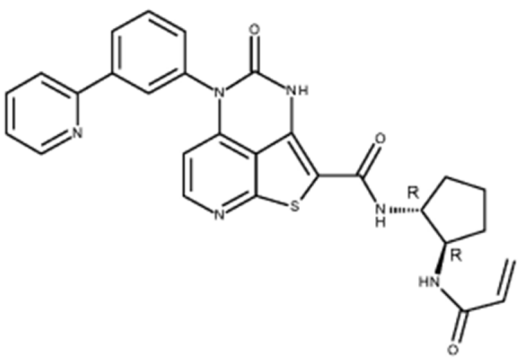
Paso C. 5-([2,2'-bipiridina]-4-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-([2,2'-bipiridina]-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrado, 526,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,92-8,82 (m, 1H), 8,64-8,59 (m, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 8,44-8,39 (m, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,33-6,24 (m, 2H), 6,23-6,18 (m, 1H), 5,64-5,60 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 3H).

Ejemplo 326: 5-([2,3'-bipiridina]-4-ilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



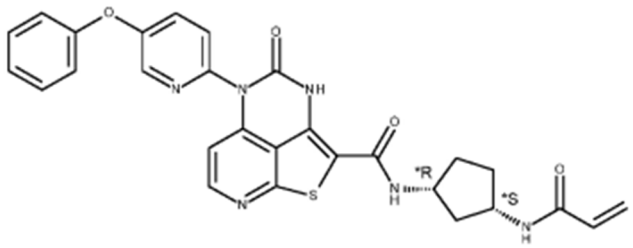
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-([2,3'-bipiridina]-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 317, producto del Paso A) y *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 46) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrado, 526,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,27-9,22 (m, 1H), 8,94-8,88 (m, 1H), 8,62-8,57 (m, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 6,31-6,26 (m, 1H), 6,22-6,16 (m, 2H), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 327: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



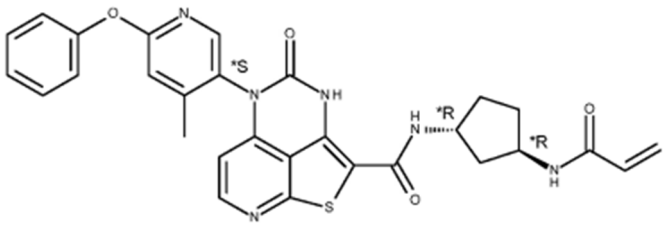
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 194, producto del Paso A) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 46) en lugar de *terc*-butilo ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato en el paso G. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,65-8,56 (m, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,94 7,85 (m, 2H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,24-6,20 (m, 2H), 6,19 6,15 (m, 1H), 5,65 -5,58 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 2H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,72 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 328: *N*-((1**R*.3**S*)-3-Acrilamidoyclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2yl)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



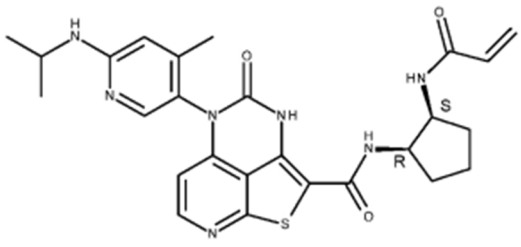
El compuesto del título se aisló por SFC quiral del Ejemplo 214. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,50 - 8,21 (m, 2H), 7,56 - 7,33 (m, 5H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 6,48 - 6,33 (m, 1H), 6,23 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,17 - 6,03 (m, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 1H), 2,11 - 1,77 (m, 5H), 0,94 - 0,80 (m, 1H).

Ejemplo 329: *N*-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidocclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso C, usando N-((1*RS,3RS*)-3-aminociclopentilo)-5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 293); la purificación se realizó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IA, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de CO_2, 50% de iPrOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,9, 1,5 Hz, 1H), 6,14 - 6,01 (m, 2H), 5,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,52 (dh, *J* = 10,3, 7,2 Hz, 2H), 2,39 - 2,18 (m, 4H), 2,03 (qdd, *J* = 13,9, 7,9, 6,6 Hz, 2H), 1,69 - 1,46 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H).

Ejemplo 330: N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Isopropilo(4-metilo-5-nitropiridina-2-ilo)carbamato de terc-butilo. Una solución de 2-cloro-4-metilo-5-nitropiridina (2,5 g, 14,5 mmol) y propan-2-amina (10 ml) se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron THF (50 ml), DMAP (178 mg, 1,4 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,47 g, 15,9 mmol) a la mezcla cruda y la reacción se agitó a reflujo durante una noche. La purificación por FCC proporcionó el compuesto del título.

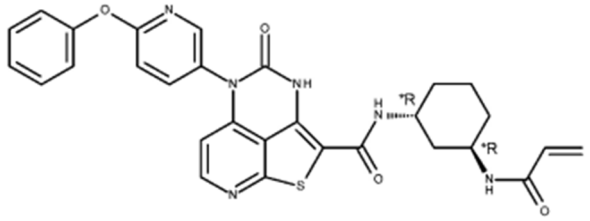
Paso B. (5-amino-4-metilpiridina-2-ilo)(isopropilo)carbamato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de

manera análoga al Intermedio 16, Paso B, usando isopropilo(4-metilo 5-nitropiridina-2-ilo)carbamato de terc-butilo.

Paso C. Ácido 5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 2-cloro-4-yodonicotinonitrilo y (5-amino-4-metilpiridina-2-ilo)(isopropilo)carbamato de terc-butilo en el Paso C.

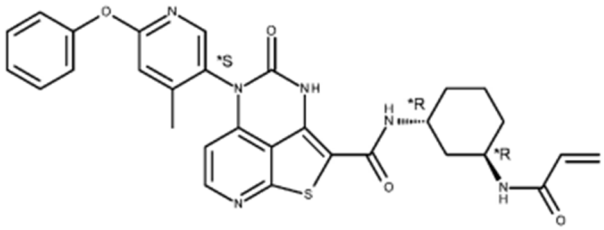
Paso D. N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 36) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{29}N_7O_3S$, 519,6; m/z encontrado, 520,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,24 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,33-6,12 (m, 3H), 5,65 -5,55 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 5H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,59 (m, 3H), 1,25 -1,17 (m, 6H).

Ejemplo 331: *N*-((1 *R^3 *R)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



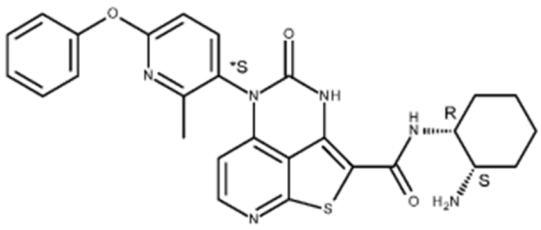
El compuesto del título se aisló como un producto del Ejemplo 323. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (dd, *J* = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,37 -7,18 (m, 4H), 7,12 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,35-6,17 (m, 3H), 5,66 (dt, *J* = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 4,27 -4,20 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 1,89 (tt, *J* = 13,2, 4,9 Hz, 2H), 1,80- 1,59 (m, 6H), 1,52 (td, *J* = 9,4, 3,6 Hz, 1H).

Ejemplo 332: *N*-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipididin-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante purificación quiral a partir del Ejemplo 308. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,42 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,30 (dd, *J* = 17,0, 1,5 Hz, 1H), 6,17 - 6,02 (m, 2H), 5,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 10,3, 1,5 Hz, 1H), 4,27 (dqt, *J* = 19,9, 7,5, 3,9 Hz, 2H), 2,21 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,92 - 1,63 (m, 4H), 1,54 (dtd, *J* = 12,2, 7,8, 4,0 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

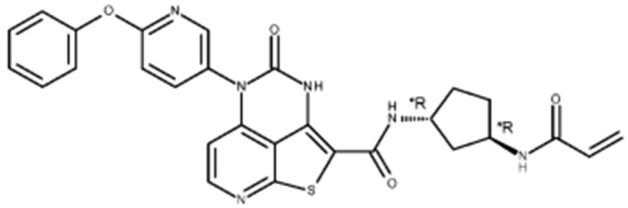
Ejemplo 333: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo,

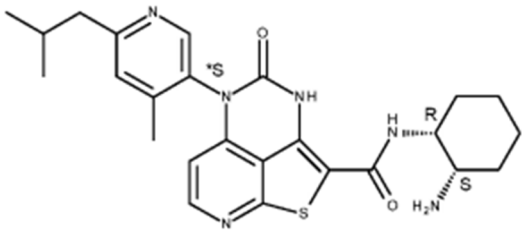
y sustituyendo diisopropiletilamina por trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z encontrado, 515,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,51 (dd, *J* = 6,3, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,13 (m, 3H), 6,95 (dd, *J* = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 1H), 3,73 - 3,55 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,96 - 1,48 (m, 8H).

Ejemplo 334: *N*-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



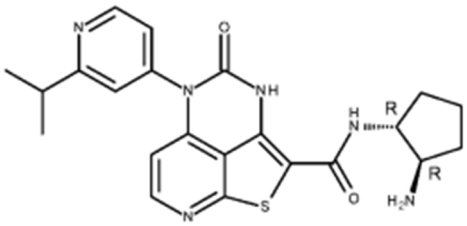
Aislado de la purificación quiral del Ejemplo 321. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (dd, *J* = 5,6, 1,0 Hz, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,70 (ddd, *J* = 8,8, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 7,46 (tt, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 2H), 7,33 7,18 (m, 4H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 6,29 (dt, *J* = 17,0, 1,2 Hz, 1H), 6,21 - 6,08 (m, 2H), 5,66 (dt, *J* = 10,3, 1,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,67 - 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 335: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



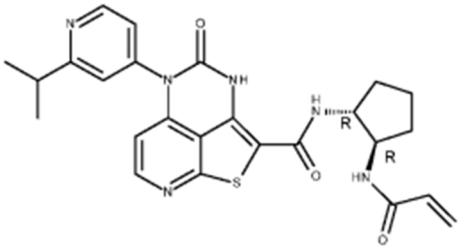
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 18, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{30}N_6O_2S$, 478,6; m/z encontrado, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,81 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,88 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 7,7, 4,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 0,98 (dd, *J* = 6,6, 2,4 Hz, 6H).

Ejemplo 336: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



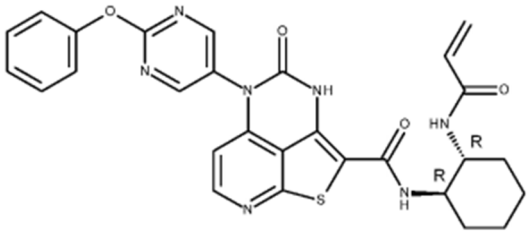
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 16) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}N_6O_2S$, 436,5; m/z encontrado, 437,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,62 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,13-8,03 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,05-3,91 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,11 1,99 (m, 1H), 1,84-1,63 (m, 3H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 337: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



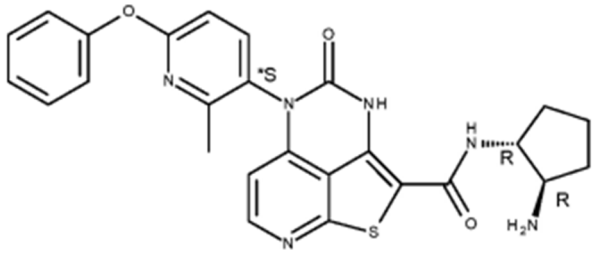
A una solución enfriada (0ºC) de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 336, 270 mg, 0,62 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,74 mmol) en DCM (5 ml) se añadió prop-2-enoilo prop-2-enoato (0,08 mL, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó (FCC, SiO_2, MeOH/H_2O) para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 52%). MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{26}N_6O_3S$, 490,6; m/z encontrado, 491,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,73-8,64 (m, 1H), 8,36-8,25 (m, 1H), 7,54 7,44 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 3H), 5,67-5,59 (m, 1H), 4,33-4,16 (m, 2H), 3,21 3,10 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,72 -1,51 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 338: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



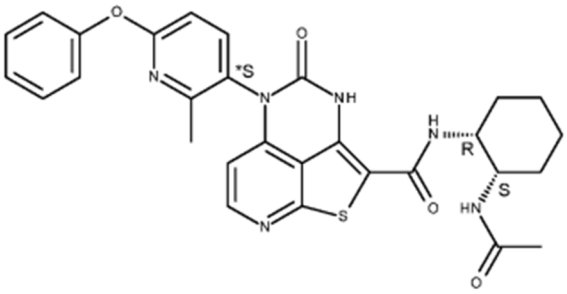
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de terc-butilo y ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 302, producto del Paso B). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10,31 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H), 6,37- 6,30 (m, 1H), 6,22-6,02 (m, 2H), 5,56-5,50 (m, 1H), 3,83- 3,57 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,47-1,23 (m, 4H).

Ejemplo 339: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato y diisopropiletilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrado, 501,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,16 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,36 4,23 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 1H), 2,35 - 2,14 (m, 5H), 1,96 - 1,65 (m, 4H).

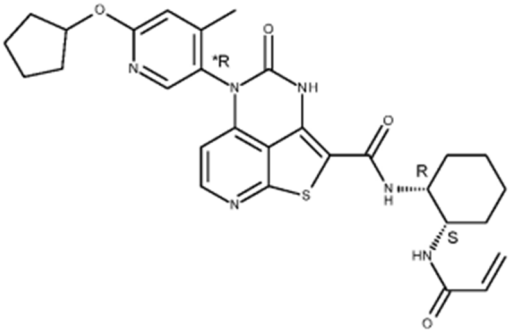
Ejemplo 340: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y terc-butilo *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato y diisopropiletilamina en el Paso A.

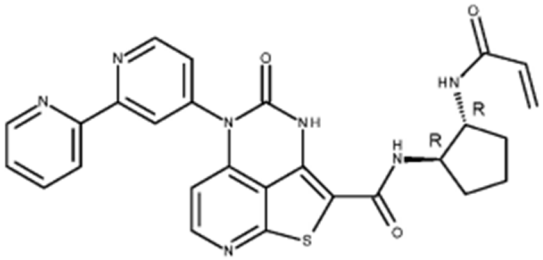
Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B usando anhídrido acético. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,22 - 5,91 (m, 2H), 4,31 - 4,05 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,93 - 1,39 (m, 8H).

Ejemplo 341: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-(ciclopentilooxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A, usando ácido 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 25, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *R) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo]prop-2-enamida (Intermedio 40). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,7; m/z encontrado, 561,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 5,45 - 5,37 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 8H), 1,74 - 1,63 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 2H).

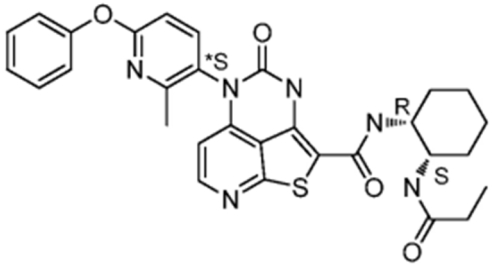
Ejemplo 342: 5-([2,2'-bipiridina]-4-ilo)-N-((1R^{2}R)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-([2,2'-bipiridina]-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 325, producto del Paso B) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]prop-2-enamida (Intermedio 46) (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrado, 526,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,90-8,85 (m, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H),

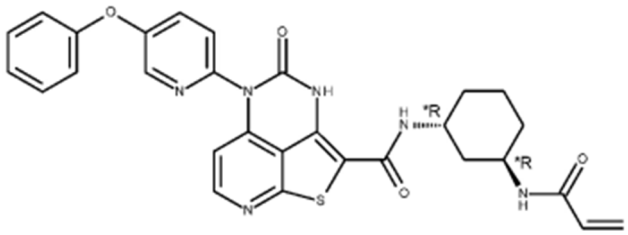
6,30-6,20 (m, 3H), 5,66-5,59 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 343: 5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2 propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



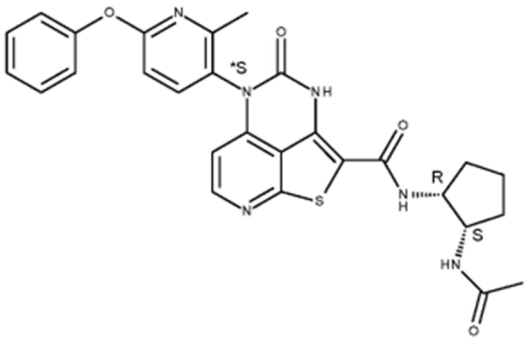
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 333), propanoato de propanoílo, y sustituyendo diisopropiletilamina por trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,39 (m, 3H), 7,25 - 7,09 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J* = 7,0, 2,1 Hz, 2H), 4,29 - 4,07 (m, 2H), 2,43 - 1,16 (m, 17H).

Ejemplo 344: *N*-((1*R*,3**R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Purificación quiral SFC de *N*-((1*RS,3RS*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina 2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 216), (Fase estacionaria: Chiralpak IA, 5 µM, 250 x 20 mm, Fase móvil: 50% de CO_2, 50% de iPrOH) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,45 (s, 1H), 8,46 - 8,26 (m, 2H), 7,59 - 7,38 (m, 4H), 7,26 - 7,09 (m, 3H), 6,40 - 6,01 (m, 4H), 5,89 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,71 - 5,56 (m, 1H), 4,43 4,13 (m, 2H), 2,35 - 1,77 (m, 6H), 1,63 - 1,44 (m, 1H), 1,29 - 1,16 (m, 1H).

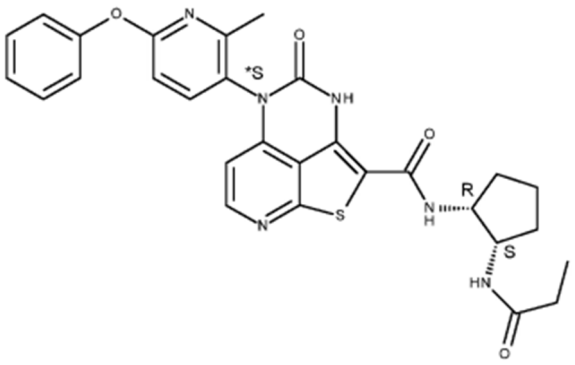
Ejemplo 345: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando N-((1*R,2*S)-2-aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 318) y sustituyendo el anhídrido acético y la diisopropiletilamina por cloruro de prop-2-enoílo y trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z encontrado, 543,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,36 (m, 3H), 7,27 - 7,14 (m, 3H), 6,86 - 6,70 (m, 2H), 6,27 - 5,90 (m, 2H), 4,37 - 4,00 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20 - 1,62 (m, 9H).

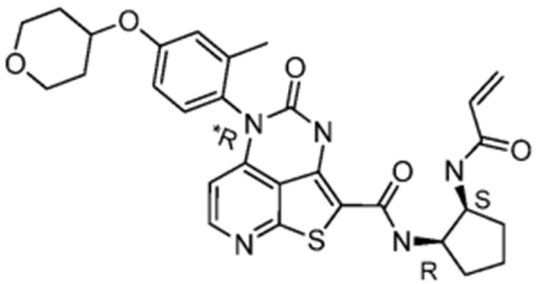
Ejemplo 346: 5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-

tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



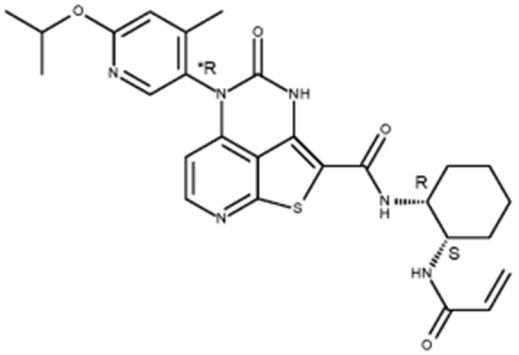
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1**R*,2**S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 318) y propanoato de propanoílo y diisopropiletilamina para cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) d 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,08 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 2H), 2,30 - 2,14 (m, 5H), 2,14 - 1,55 (m, 6H), 1,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 347: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 12) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo, y sustituyendo diisopropiletilamina por trietilamina en el Paso A. Purificación quiral SFC (Fase estacionaria: CHIRALCEL OD-H 5pm 250x20mm, Fase móvil: 65% CO_2, 35% MeOH) proporcionó el compuesto del título y *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 304) MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{31}N_5O_5S$, 561,7; m/z encontrado, 562,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29-8,23 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,32-6,14 (m, 2H), 6,02-5,96 (m, 1H), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 7H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 5H).

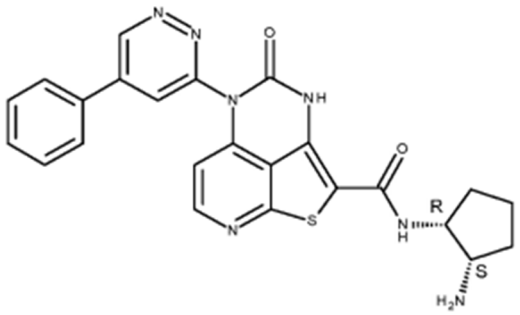
Ejemplo 348: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Purificación quiral por SFC de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 222) proporcionó el compuesto del título (Fase

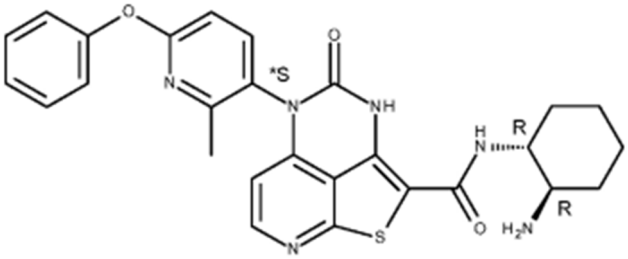
estacionaria: Chiralpak AS-H 5pm 250*20 mm, Fase móvil: 70% CO_2, 30% MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 5,35 - 5,25 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,88 - 1,61 (m, 6H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,36 (dd, *J* = 6,1, 3,9 Hz, 6H).

Ejemplo 349: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



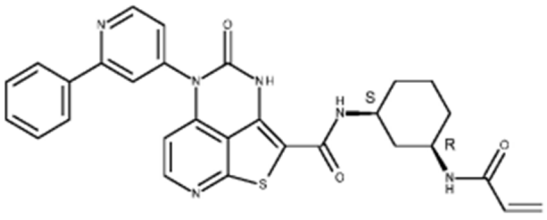
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 320, producto del Paso E) y *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}N_7O_2S$, 471,5; m/z encontrado, 472,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, una mezcla de CD_3OD y DMSO-d_6): δ 9,66-9,61 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,24-8,16 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 6,26-6,19 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,90 -1,77 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 350: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo]carbamato de *terc*-butilo y diisopropiletilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z encontrado, 515,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): δ 8,62 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,22 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (ddd, *J* = 12,0, 10,5, 4,3 Hz, 1H), 3,20 (td, *J* = 11,3, 4,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 1,94 - 1,31 (m, 7H).

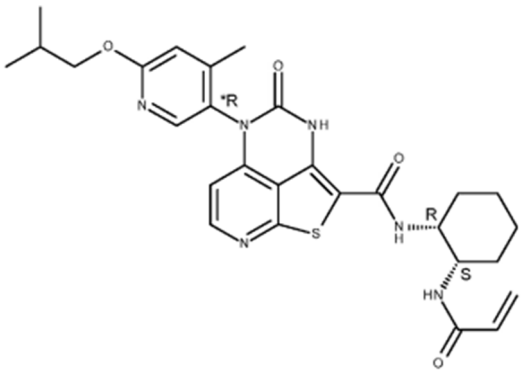
Ejemplo 351: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5 (2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 20) y *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo]prop-2-enamida (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z encontrado, 539,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,88 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,35-7,98 (m, 6H), 7,59-7,37 (m, 4H), 6,29-5,99 (m, 3H), 5,62-5,48 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 3H), 1,47- 1,19 (m, 3H),

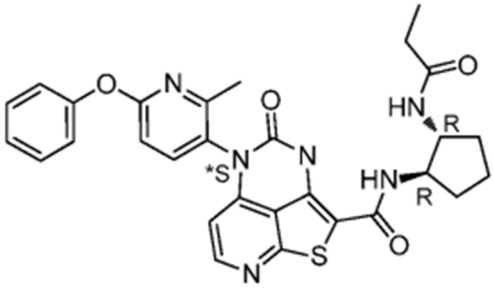
1,15-1,02 (m, 1H).

Ejemplo 352: N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-isobutoy-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-thia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



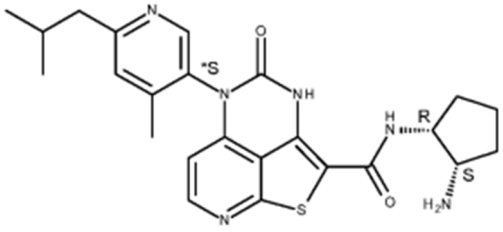
SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5pm 250*20 mm, fase móvil: 70% de CO_2, 30% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 225) proporcionó el compuesto del título y N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 312). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,7; m/z encontrado, 549,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,38 - 8,27 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,14 - 6,07 (m, 1H), 5,72 - 5,64 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 353: 5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo]carbamato de *terc*-butilo, y sustituyendo diisopropiletilamina por trietilamina en el Paso A, y usando propanoato de propanoílo y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoílo y trietilamina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,28 (s, 1H), 8,52 - 8,01 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,27 7,20 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,32 - 4,02 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11 - 1,01 (m, 7H), 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

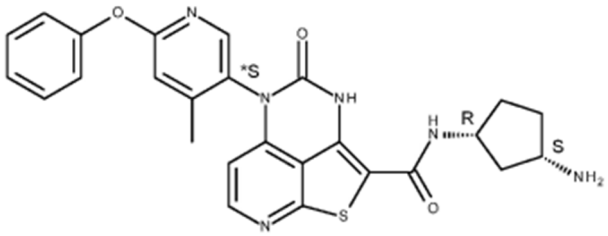
Ejemplo 354: N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 18, incluido el

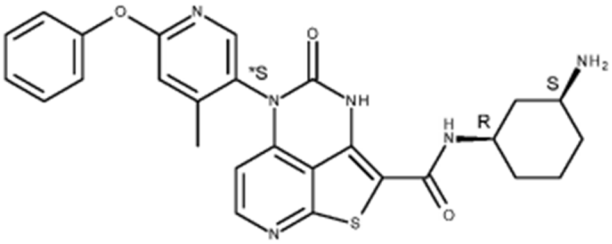
MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el carbamato de *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo). MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{28}N_6O_2S$, 464,6; m/z encontrado, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,29 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,92 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,66 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 6H), 2,72 (dd, *J* = 7,4, 3,1 Hz, 2H), 2,22 - 2,07 (m, 4H), 1,98 - 1,78 (m, 2H), 1,74 (ddd, *J* = 11,0, 7,8, 5,5 Hz, 1H), 1,64 (tt, *J* = 11,3, 8,1 Hz, 1H), 1,00 (t, *J* = 4,8 Hz, 6H).

Ejemplo 355: N-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



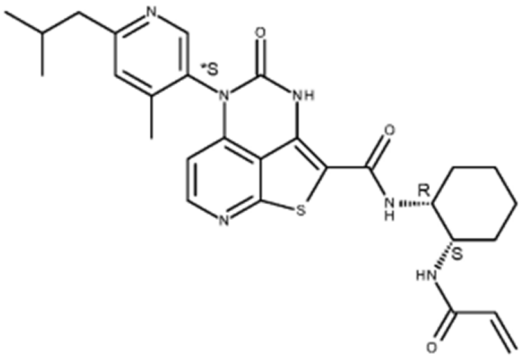
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A-B, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-[((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo]carbamato de terc-butilo MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrado, 501,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J* = 9,1, 6,1 Hz, 1H), 3,75 (tt, *J* = 5,3, 2,2 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 5H), 2,11 - 1,86 (m, 4H), 1,59 (dp, *J* = 13,6, 2,2 Hz, 2H).

Ejemplo 356: *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A-B, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el N-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z encontrado, 515,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (dd, *J* = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J* = 9,1, 6,1 Hz, 1H), 3,75 (tt, *J* = 5,3, 2,2 Hz, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 5H), 2,11 - 1,86 (m, 4H), 1,88 (ddd, *J* = 12,6, 6,3, 2,9 Hz, 1H), 1,50 - 1,29 (m, 3H).

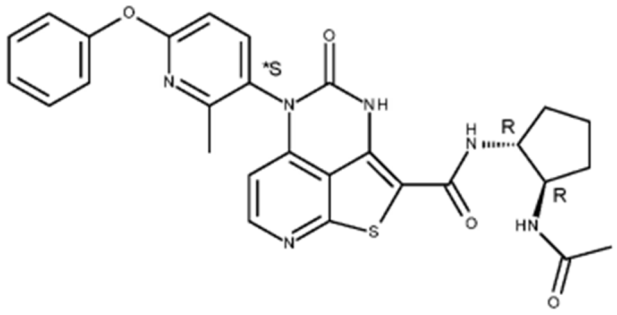
Ejemplo 357: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 337 usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-

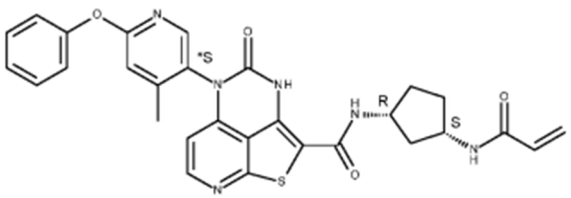
(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 335). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{32}N_6O_3S$, 532,7; m/z encontrado, 533,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,40 - 8,31 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,45 - 6,37 (m, 2H), 6,21 (dd, *J* = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,70 (m, 1H), 4,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 - 1,84 (m, 3H), 1,58 (td, *J* = 30,3, 28,1, 18,1 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H), 0,99 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 358: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



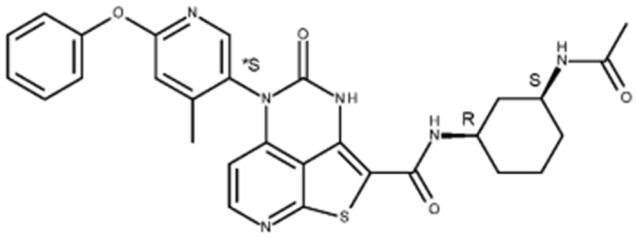
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 301, producto del Paso A) y reemplazando anhídrido acético y diisopropiletilamina por cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z encontrado, 543,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,42 - 8,31 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,24 - 3,92 (m, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,83 (tdd, *J* = 9,2, 6,3, 4,7 Hz, 2H), 1,64 - 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 359: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 337, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 355). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,00 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,32 - 7,14 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,37 (dd, *J* = 17,0, 1,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 4,39 (tq, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 2,44 (dt, *J* = 14,2, 8,6 Hz, 1H), 2,10 - 1,83 (m, 9H), 1,17 (dd, *J* = 10,1, 6,9 Hz, 1H).

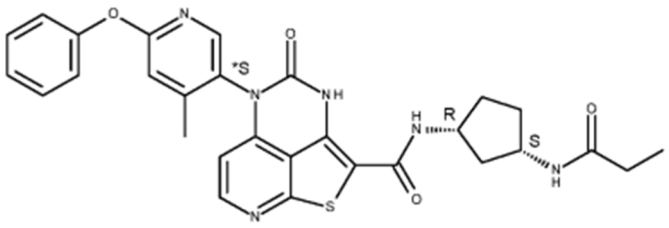
Ejemplo 360: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 356) y sustituyendo el anhídrido acético y la diisopropiletilamina por cloruro de prop-2-enoílo y trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,00 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,62 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,88 (dtd, *J* = 12,4, 8,5, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 3,54 - 347

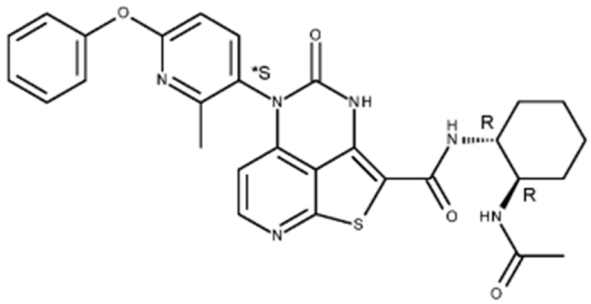
(m, 2H), 2,35 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 5H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (ddd, *J* = 14,1, 10,3, 4,1 Hz, 1H).

Ejemplo 361: 5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,3*S*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,8,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



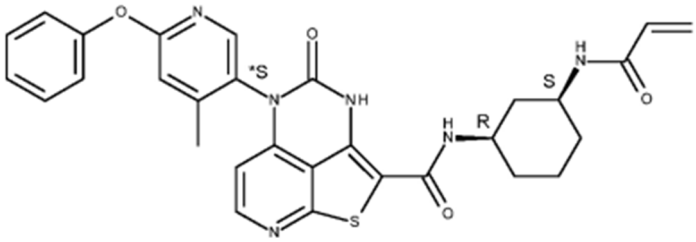
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 35, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 355), y sustituyendo diisopropiletilamina por trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,00 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,64 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,37 (tt, *J* = 7,7, 2,9 Hz, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 4H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 362: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



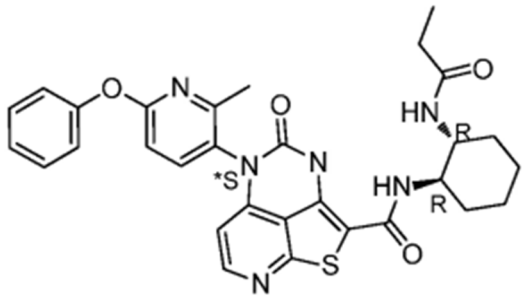
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 350), sustituyendo el anhídrido acético y la diisopropiletilamina por cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 9,49 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 3H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,42 1,28 (m, 5H).

Ejemplo 363: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



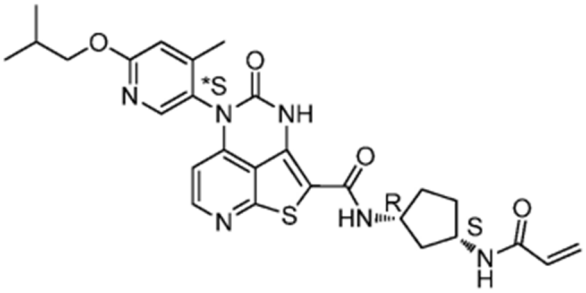
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 337, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 356). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,00 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,9, 1,5 Hz, 1H), 6,12 - 6,01 (m, 2H), 5,80 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,63 (dd, *J* = 10,2, 1,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,06 (q, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 3H), 1,86 (dt, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 1,51 (qt, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,29 - 1,07 (m, 4H).

Ejemplo 364: 5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 35, usando *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 350 Ejemplo 350: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): masa requerida para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,57 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,36 (m, 3H), 7,26 - 7,18 (m, 3H), 6,81 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,89-3,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27-2,11 (m, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 3H), 1,45 - 1,32 (m, 4H), 1,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

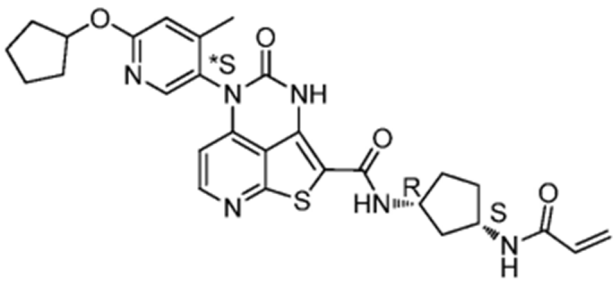
Ejemplo 365: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. N-((1*R*,3*S*)-3-Amfinociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A, usando ácido 5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 33, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo (con una desprotección TFA/DCM).

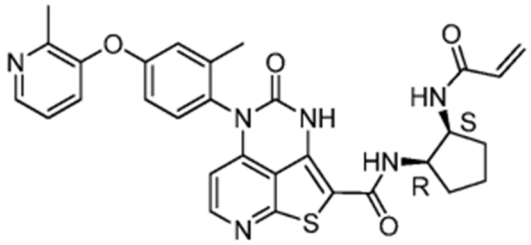
Paso B. N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2 carboxamida, anhídrido acrílico y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina en el paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z encontrado, 535,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,63 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,39 (dd, *J* = 17,0, 1,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,40 (ddt, *J* = 11,5, 7,7, 3,6 Hz, 1H), 4,18-4,04 (m, 3H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,16-1,82 (m, 9H), 1,03 (dd, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 6H).

Ejemplo 366: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 394), y anhídrido acrílico y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina en el paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z encontrado, 547,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,37 (dd, *J* = 17,0, 1,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 10,2, 1,5 Hz, 1H), 5,46 - 5,35 (m, 1H), 4,21 - 3,99 (m, 1H), 2,44 (s, OH), 2,13 (s, 3H), 2,54 - 2,37 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 5H), 1,64 (dq, *J* = 7,0, 2,7, 2,2 Hz, 4H).

Ejemplo 367: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

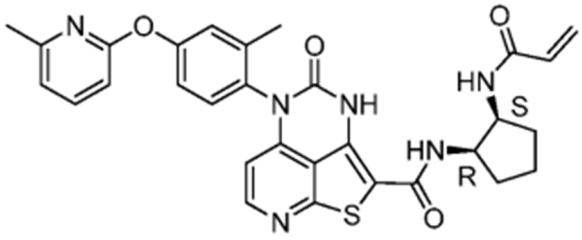


Paso A. 2-metilo-3-(3-metilo-4-nitrofenoxi)piridina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Paso A, usando 4-fluoro-2-metilo-1-nitrobenceno y 2 metilpiridina-3-ol.

Paso B. Ácido 5-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, Pasos B-C, usando 2-metilo-3-(3-metilo-4-nitrofenoxi)piridina en el Paso B.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,6; m/z encontrado, 569,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,28 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,32-6,16 (m, 2H), 6,09-6,01 (m, 1H), 5,64-5,58 (m, 1H), 4,46-4,36 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 3H).

Ejemplo 368: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2 ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

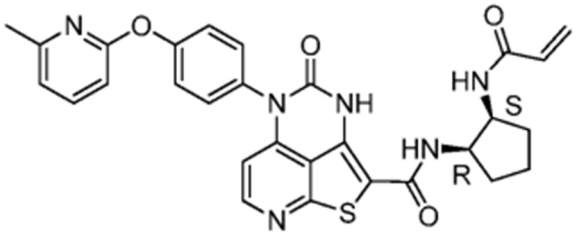


Paso A. 2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)anilina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Paso A, usando 4-amino-3-metilfenol y 2-fluoro-6 metilpiridina.

Paso B. Ácido 5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)anilina en el Paso C.

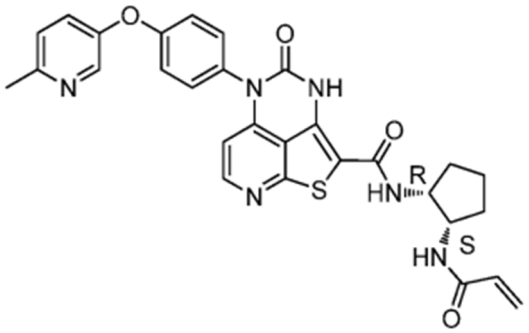
Paso C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2 ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,6; m/z encontrado, 569,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,24 (m, 1H), 7,76-7,65 (m, 1H), 7,44-7,29 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,82-6,72 (m, 1H), 6,34-6,15 (m, 2H), 6,14-6,05 (m, 1H), 5,66-5,55 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 5H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,82-1,61 (m, 3H).

Ejemplo 369: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



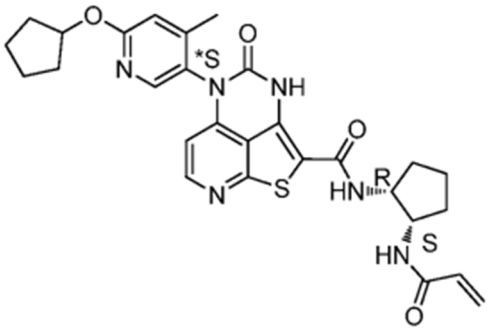
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 368, usando 4-aminofenol y 2-fluoro-6-metilpiridina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 69,98 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,81-7,62 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,30-6,15 (m, 1H), 6,11-5,96 (m, 2H), 5,62-5,47 (m, 1H), 4,42-4,14 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,66-1,44 (m, 2H).

Ejemplo 370: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



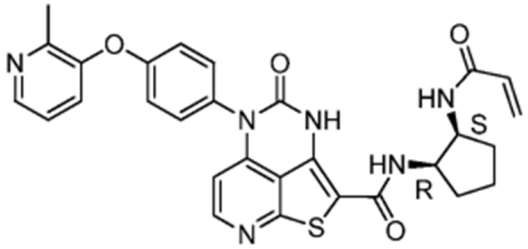
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 32) y carbamato de *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo) en el paso A, y usando anhídrido acrílico en lugar de cloruro de prop-2-enoilo en el paso B MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,24 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,31-6,12 (m, 3H), 5,68-5,53 (m, 1H), 4,47-4,32 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,97 1,85 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 3H).

Ejemplo 371: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



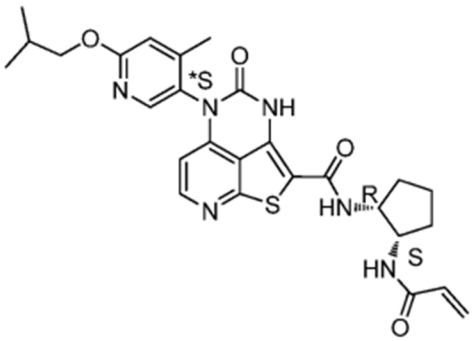
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 374) y anhídrido acrílico y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z encontrado, 547,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,48 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,41 (dq, *J* = 6,5, 3,4, 3,0 Hz, 1H), 4,38 (dq, *J* = 19,3, 6,8 Hz, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,11 (s, 4H), 1,98 (dq, *J* = 15,8, 7,9, 7,2 Hz, 2H), 1,92 - 1,65 (m, 10H).

Ejemplo 372: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 368, usando 4-fluoronitrobenceno y 2-metilpiridina-3-ol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) d 8,33-8,22 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,32-6,13 (m, 3H), 5,64-5,57 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 3H).

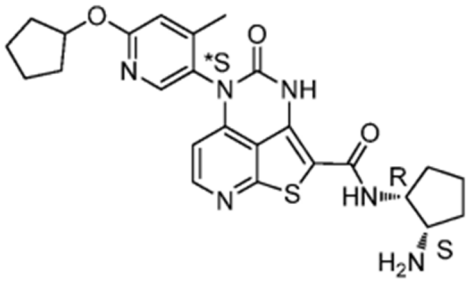
Ejemplo 373: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopenil)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A, usando ácido 5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 33, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo.

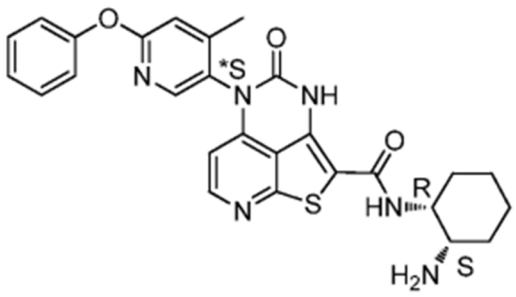
Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutox-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida, anhídrido acrílico y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina en el paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z encontrado, 535,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,49 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,94 (dd, *J* = 22,5, 5,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,33 (dd, *J* = 17,1, 1,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 4,40 (hept, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,09 (dt, *J* = 6,7, 3,7 Hz, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 2,28 - 2,03 (m, 6H), 1,92 - 1,68 (m, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 374: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



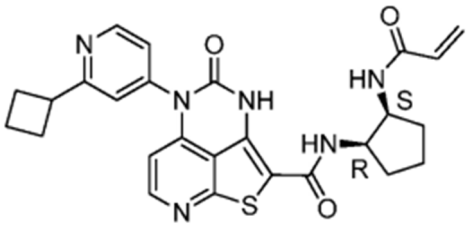
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 25, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el carbamato de *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo) en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{28}N_6O_3S$, 492,6; m/z encontrado, 493,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,42 (tt, *J* = 6,2, 2,9 Hz, 1H), 4,15 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,48 - 3,26 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,91 - 1,74 (m, 4H), 1,72 - 1,46 (m, 4H).

Ejemplo 375: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el éster terc-butílico del ácido (1*S*,2*R*)-(2-aminociclohexilo)carbámico y diisopropiletilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z encontrado, 515,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,55 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 2H), 7,39 7,01 (m, 4H), 6,49 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,86 - 1,54 (m, 8H).

Ejemplo 376: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-ciclobutilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

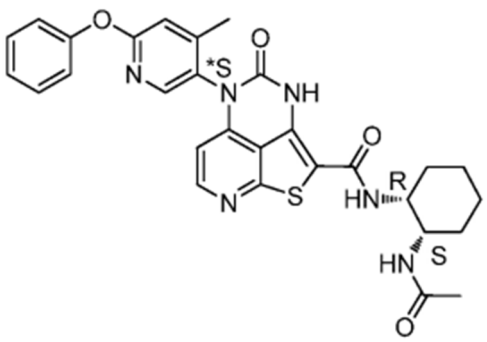


Paso A. 2-ciclobutilpiridina-4-amina. A una solución de 2-bromopiridina-4-amina (17,3 g, 100 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (4,08 g, 5 mmol) en THF (600 mL), se agregó mediante una jeringa bromuro de ciclobutilcinc (II) (200 mL, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml), luego se extrajo con EtOAc (2X300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2, PE/EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (4,4 g, 30%).

Paso B. Ácido 5-(2-ciclobutilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-G, usando 2-ciclobutilpiridina-4-amina.

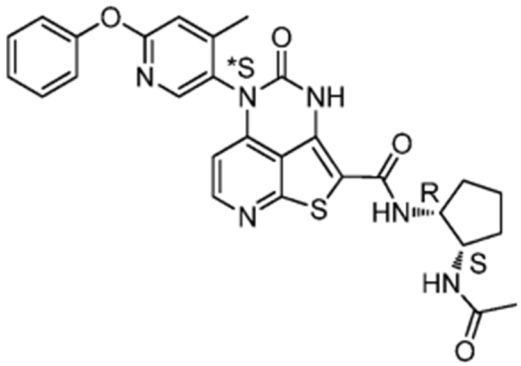
Paso C. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-ciclobutilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-ciclobutilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36), no hay paso de desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{26}N_6O_3S$, 502,6; m/z encontrado, 503,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,70 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,33-6,15 (m, 3H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,50-4,33 (m, 2H), 3,88-3,71 (m, 1H), 2,46-2,28 (m, 4H), 2,17-1,99 (m, 3H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,81-1,57 (m, 3H).

Ejemplo 377: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



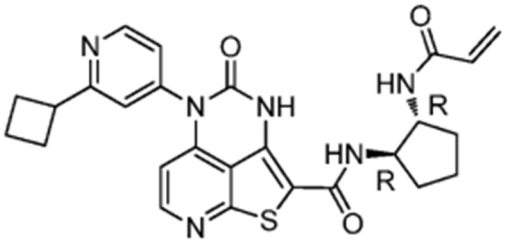
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y éster terc-butílico de ácido (1*S*,2*R*)-(2-aminociclohexilo)carbámico y diisopropiletilamina en el Paso A, y usando acético anhídrido y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,39 - 8,31 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,11 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,29 - 6,00 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,82 - 1,45 (m, 8H).

Ejemplo 378: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato y diisopropiletilamina en el Paso A, y usando anhídrido acético y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z encontrado, 543,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,05 - 6,02 (m, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,20 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 4H).

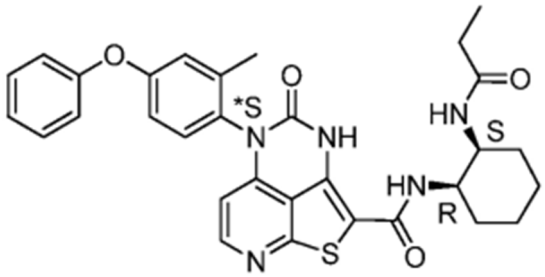
Ejemplo 379: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-ciclobutilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-ciclobutilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 376, producto del Paso B) y *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Ejemplo 382, producto del Paso A), sin paso de desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{26}N_6O_3S$, 502,6; m/z encontrado, 503,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,24-6,10 (m, 3H), 5,61-5,54 (m, 1H), 4,29-4,15 (m, 2H), 3,84-3,69 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,20-2,02 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,68-

1,49 (m, 2H).

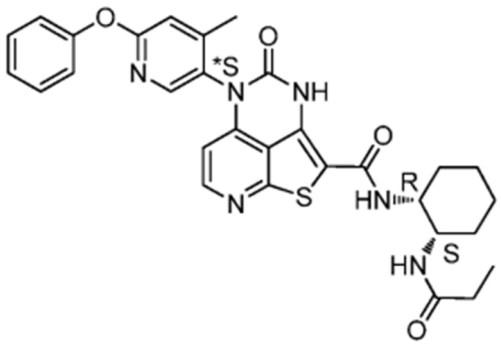
Ejemplo 380: 5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo.

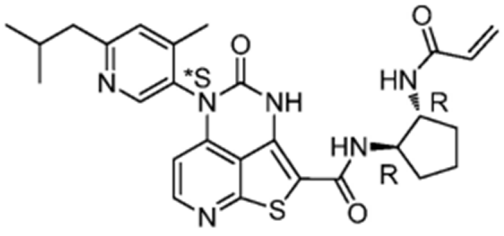
Paso B. 5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando anhídrido propiónico y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z encontrado, 570,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,23 - 6,96 (m, 5H), 6,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 2,38 - 2,19 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,83 1,49 (m, 8H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 381: 5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)carbamato y diisopropiletilamina en el Paso A, y usando anhídrido propiónico y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,0 [M+H].

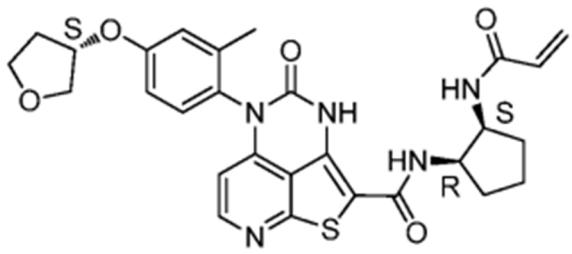
Ejemplo 382: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 36, usando carbamato de ((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo) de *terc*-butilo.

Paso B. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 18, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, sin paso de desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{30}N_6O_3S$, 518,6; m/z encontrado, 519 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,39 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,27-6,16 (m, 2H), 6,03-5,97 (m, 1H), 5,67-5,55 (m, 1H), 4,30 4,18 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 3H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

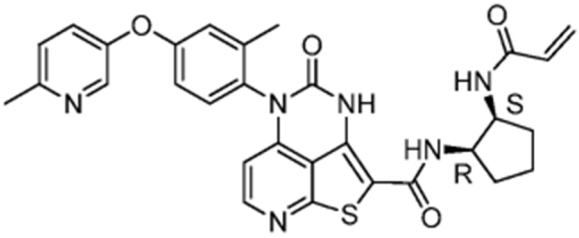
Ejemplo 383: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(((S)-tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido (S)-5-(2-metilo-4-((tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 7, usando 4-fluoro-2-metilo-1-nitrobenceno y (S)-tetrahidrofurano-3 del Paso A.

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(((S)-tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36) y ácido (S)-5-(2-metilo-4-((tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico, sin paso de desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{29}N_5O_5S$, 547,6; m/z encontrado, 548,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,02-6,89 (m, 2H), 6,34-6,16 (m, 2H), 6,06-5,96 (m, 1H), 5,68-5,55 (m, 1H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 3H), 3,90-3,85 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 6H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 3H).

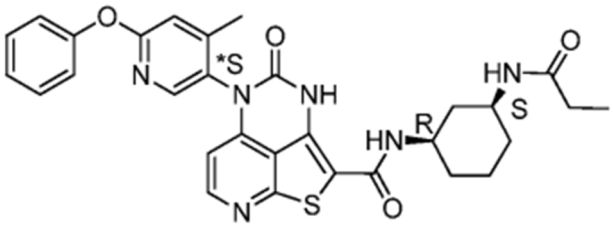
Ejemplo 384: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. 5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 7, usando 4-fluoro-2-metilo-1-nitrobenceno y 6-metilpiridina-3-ol Paso A.

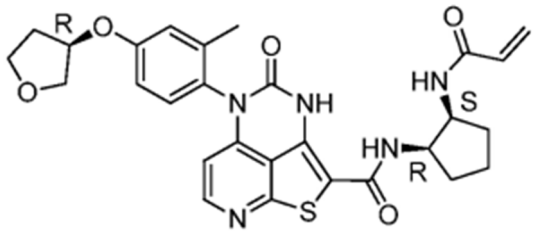
Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36) y ácido 5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico, sin paso de desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,6; m/z encontrado, 569,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 y CD_3OD): δ 8,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,26-6,05 (m, 2H), 5,96 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,56-5,48 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H).

Ejemplo 385: 5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,3*S*)-3 propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y usando anhídrido propiónico en lugar de cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD: DMSO-d_6 = 2:1): δ 8,30-8,24 (m, 1H), 8,04 8,02 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,21-7,09 (m, 3H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,07-6,01 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,39-1,19 (m, 3H), 1,12-1,03 (m, 1H), 1.01-0,97 (m, 3H).

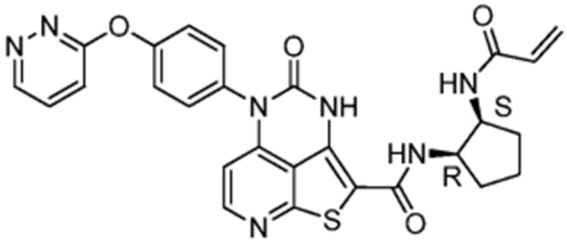
Ejemplo 386: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(((R)-tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido (R)-5-(2-metilo-4-((tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 7, usando 4-fluoro-2-metilo-1-nitrobenceno y (R)-tetrahidrofurano-3 del Paso A.

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(((R)-tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36) y ácido (R)-5-(2-metilo-4-((ácido tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{29}N_5O_5S$, 547,6; m/z encontrado, 548,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,29-7,16 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,36-6,14 (m, 2H), 6,06-5,93 (m, 1H), 5,71-5,57 (m, 1H), 5,15-5,04 (m, 1H), 4,51-4,34 (m, 2H), 4,05 - 3,79 (m, 4H), 2,39-2,24 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 6H), 1,9-1,86 (m, 1H), 1,84-1,56 (m, 3H).

Ejemplo 387: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

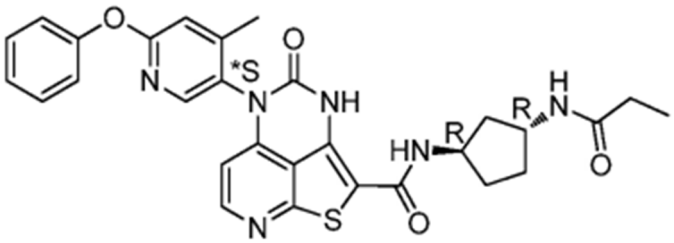


Paso A. Ácido 4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 3,6-dicloropiridazina, 4-nitrofenol en el Paso A, (sin Cu).

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36) y ácido 4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico, sin desprotección de HC/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,01 (s, 1H), 9,06-9,01 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,74-7,68 (br, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 2H), 6,27-6,17 (m, 1H),

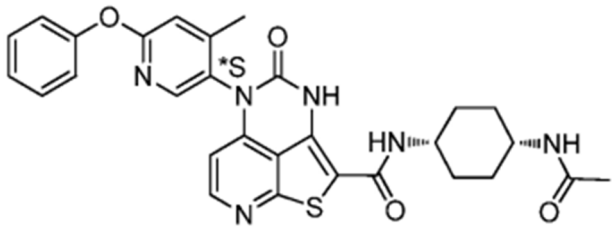
6,10-6,02 (m, 2H), 5,57-5,51 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 388: 5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



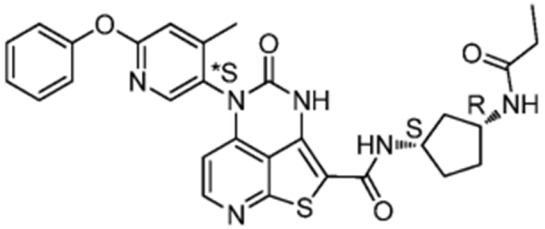
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y usando anhídrido propiónico en lugar de cloruro de prop-2-enoilo Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,18- 7,11 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,12 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,54-4,39 (m, 1H), 4,36-4,21 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 7H), 2,06-1,84 (m, 2H), 1,73-1,41 (m, 2H), 1,19-1,02 (m, 3H).

Ejemplo 389: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



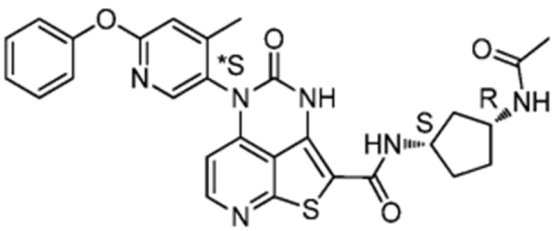
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y usando anhídrido acético en lugar de cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,11-3,77 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,86 -1,68 (m, 8H).

Ejemplo 390: 5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,8,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



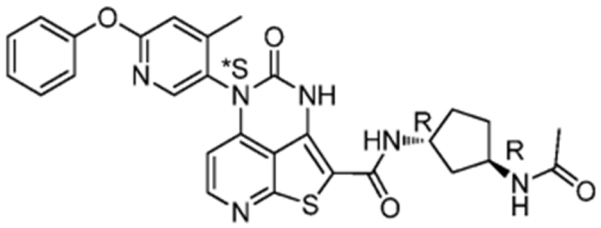
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y usando anhídrido propiónico en lugar de cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,27-7,13 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,23 (m, 1H), 4,18 - 4,00 (m, 1H), 2,51 - 2,34 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 5H), 2,09 1,91 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 391: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



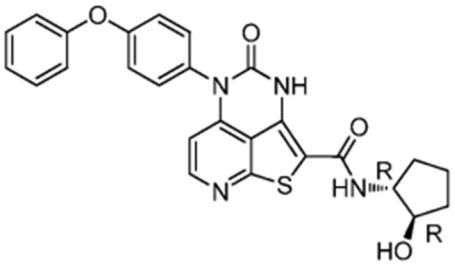
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y usando anhídrido acético en lugar de cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z encontrado, 543,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 1H), 2,50 - 2,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,83 - 1,64 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 392: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



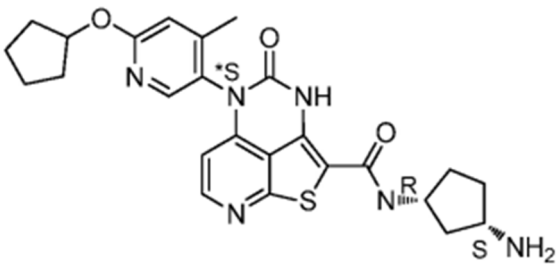
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el ((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y usando anhídrido acético en el lugar de cloruro de prop-2-enoílo Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,61; m/z encontrado, 543,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,31 (m, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,18-6,11 (m, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 5H), 2,01-1,84 (m, 5H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 1H).

Ejemplo 393: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



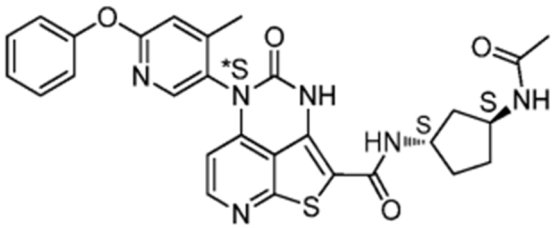
A un vial de centelleo seco bajo Ar que contiene una barra de agitación se añadieron hidrocloruro de (1*R*,2*R*)-*trans*-2-aminociclopentanol (1,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,525 ml, 3,00 mmol) en THF (4 ml). A esta solución de reacción se añadió lentamente con una jeringa cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9, 10 ml, 0,1 M, 1 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS y cuando se completó, la reacción se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa básica para dar el compuesto del título (91,4 mg, 18,8% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{22}N_4O_4S$, 486,6; m/z encontrado, 487,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,27 (m, 4H), 7,27 - 7,03 (m, 5H), 6,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,54 (m, 2H).

Ejemplo 394: *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-(ciclopentilooxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



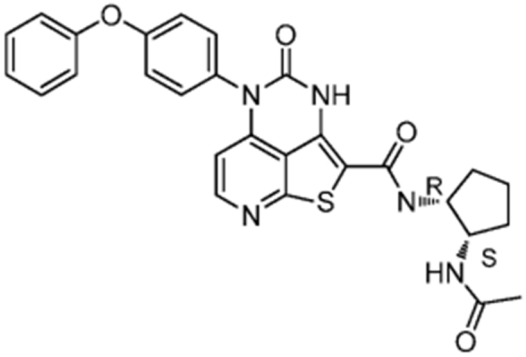
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 25, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y carbamato de *terc*-butilo ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo) en el Paso A. MS (ESI): calc. En masa. para $C_{25}H_{28}N_6O_3S$, 492,6; m/z encontrado, 493,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,41 (td, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 4,59 (tdd, *J* = 9,1, 6,3, 2,7 Hz, 1H), 3,73 (tt, *J* = 5,5, 2,5 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 6,2 Hz, 4H), 3,37 - 3,29 (m, 5H), 2,13 (s, 3H), 2,10 - 1,88 (m, 2H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,70 - 1,54 (m, 3H).

Ejemplo 395: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y usando anhídrido acético Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z encontrado, 543 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,41-8,28 (m, 1H), 812-8,04 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,19-6,09 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 5H), 2,01-1,85 (m, 5H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 396: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

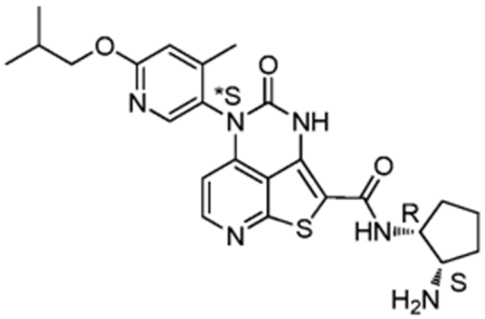


Paso A: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A un vial de centelleo seco bajo Ar que contiene una barra de agitación se añadieron carbamato de *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo) (301 mg, 1,50 mmol) y diisopropiletilamina (0,525 ml, 3,00 mmol) en THF (4 ml) A esta solución de reacción se añadió lentamente con una jeringa 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-cloruro de triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9, 10 ml, 0,1 M, 1 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS y cuando se completó, la reacción se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa básica para dar el compuesto del título (142,3 mg, 29,310% de rendimiento).

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título de una manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida, anhídrido

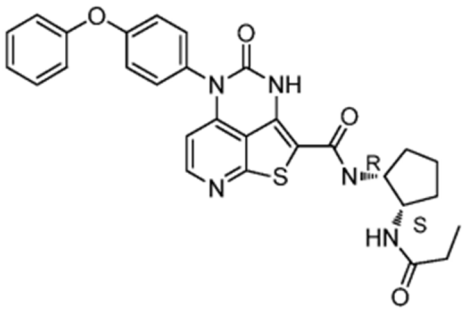
acético y diisopropiletilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_5O_4S$, 527,6; m/z encontrado, 528,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,34 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,01 (m, 6H), 6,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,23 - 6,07 (m, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,94 - 1,71 (m, 4H).

Ejemplo 397: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



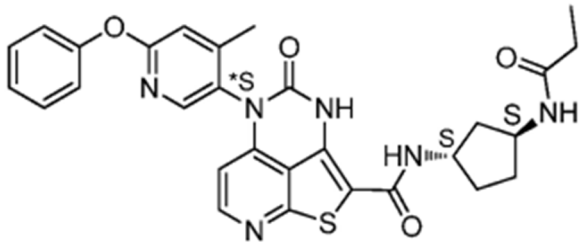
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, Paso A, usando ácido 5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 33, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo (con una desprotección TFA/DCM). MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{28}N_6O_3S$, 480,6; m/z encontrado, 481,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,20 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 3H), 2,19 - 2,01 (m, 5H), 1,84 (dddd, *J* = 13,2, 8,8, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 1,74 - 1,50 (m, 4H), 1,03 (dd, *J* = 6,7, 1,7 Hz, 6H).

Ejemplo 398: 4-Oxo-5-(4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 396, producto del Paso A), anhídrido propiónico y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,62; m/z encontrado, 542,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,48 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 5H), 6,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,10 (m, 2H), 2,36 - 2,20 (m, 3H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,91 - 1,68 (m, 5H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

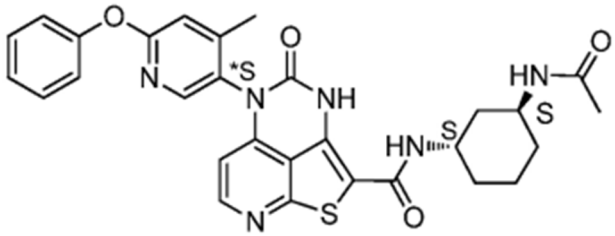
Ejemplo 399: 5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*S*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *terc*-butilo ((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentilo)carbamato en el

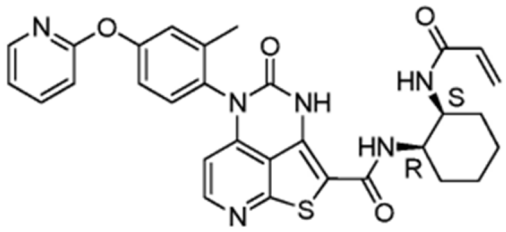
Paso A, y usando anhídrido propiónico en lugar del cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19 -7,13 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 7H), 2,05-1,83 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 3H).

Ejemplo 400: *N*-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



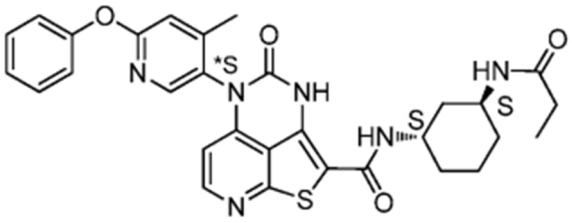
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*S*,3*S*)-3-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo Paso A, y usando anhídrido acético en lugar de cloruro de enoilo prop-2 en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,32 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,77-1,56 (m, 6H).

Ejemplo 401: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



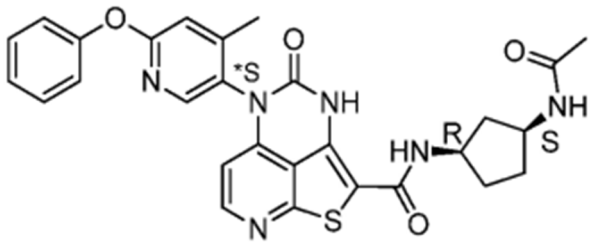
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia Ácido-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 220, producto del Paso A) y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)acrilamida (Intermedio 40), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,6; m/z encontrado, 569,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,26 (m, 1H), 8,19-8,10 (m, 1H), 7,92-7,80 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 6,30-6,17 (m, 2H), 5,70-5,59 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,83-1,60 (m, 6H), 1,58-1,45 (m, 2H).

Ejemplo 402: 5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



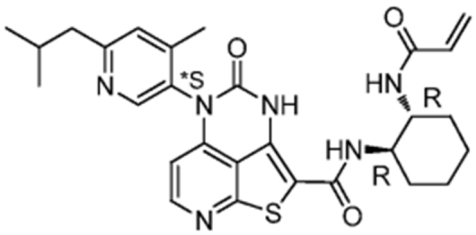
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*S*,3*S*)-3-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y usando anhídrido propiónico en lugar del cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,32 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 4,22-4,05 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,91 -1,79 (m, 2H), 1,78-1,55 (m, 6H), 1,15-1,08 (m, 3H).

Ejemplo 403: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



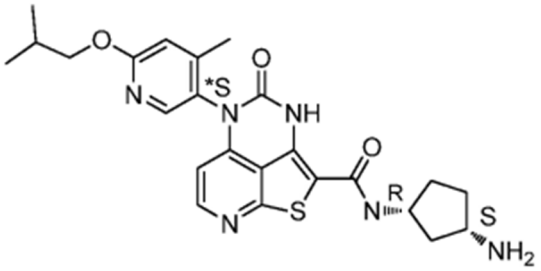
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y usando anhídrido acético en lugar del cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z encontrado, 542,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 y CD_3OD): δ 8,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,05-3,91 (m, 1H), 2,35 -2,23 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 1H).

Ejemplo 404: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



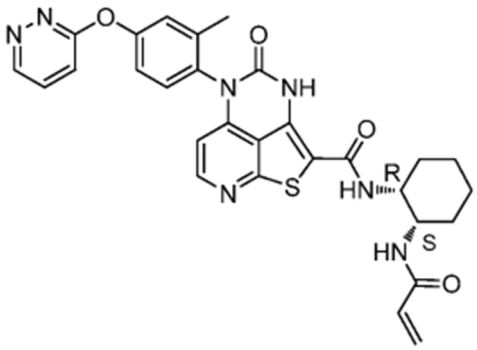
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 18, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)acrilamida (Intermedio 41), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{32}N_6O_3S$, 532,7; m/z encontrado, 533,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,32-8,24 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,24 6,09 (m, 2H), 6,04-5,93 (m, 1H), 5,66-5,48 (m, 1H), 3,93-3,77 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12-1,94 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,51-1,32 (m, 4H), 0,96 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).

Ejemplo 405: *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



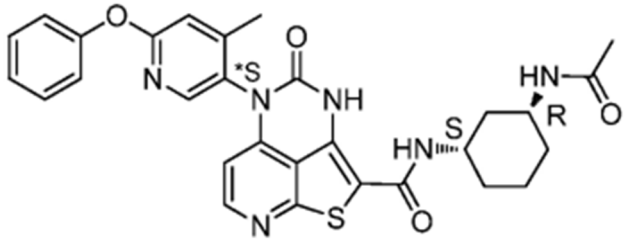
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 33, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el terbamato de butilo ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{28}N_6O_3S$, 480,6; m/z encontrado, 481,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,65 -4,55 (m, 1H), 4,09 (qd, *J* = 10,1, 6,6 Hz, 2H), 3,74 (tt, *J* = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,17 - 1,87 (m, 8H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,03 (dd, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 6H).

Ejemplo 406: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



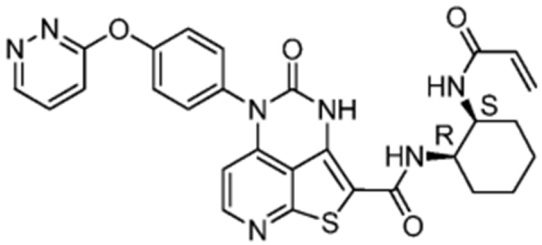
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 305, producto del Paso A) y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)acrilamida (Intermedio 40), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_7O_4S$, 569,6; m/z encontrado, 570,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,96-8,92 (m, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,48-6,36 (m, 1H), 6,31-6,22 (m, 1H), 6,21-6,16 (m, 1H), 5,69-5,62 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 3H), 1,83-1,48 (m, 8H).

Ejemplo 407: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



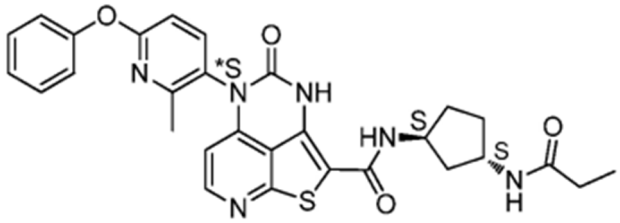
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO 1 DE SEPARACIÓN QUIRAL para obtener el atropisómero *S) y *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)acetamida, sin desprotección con HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,31 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,27 7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,16-6,12 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 1H), 3,78 3,68 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 6H), 1,47-1,25 (m, 3H), 1,20-1,09 (m, 1H).

Ejemplo 408: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



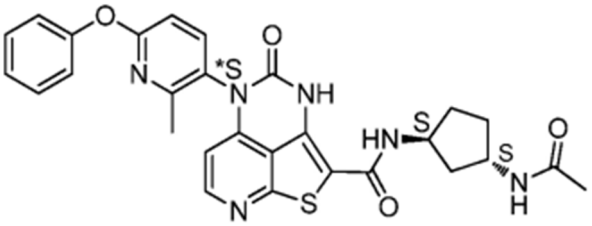
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 387, producto del Paso A) y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)acrilamida (Intermedio 40), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,99-8,94 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 2H), 6,47-6,37 (m, 1H), 6,33-6,23 (m, 2H), 5,70-5,62 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 4H).

Ejemplo 409: 5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



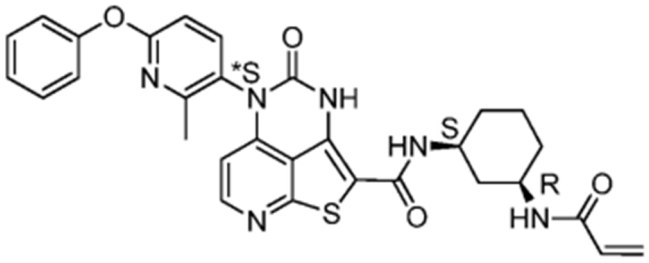
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 29) y ((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo y diisopropiletilamina en el Paso A, y anhídrido propiónico en lugar de cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 12,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 11,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 11,49 - 11,32 (m, 2H), 11,29 - 11,09 (m, 3H), 10,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,10 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,54 - 8,34 (m, 1H), 8,34 - 8,18 (m, 1H), 6,20 (s, 3H), 6,20 - 6,08 (m, 4H), 5,94 - 5,80 (m, 2H), 5,73 - 5,41 (m, 2H), 5,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 410: *N*-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



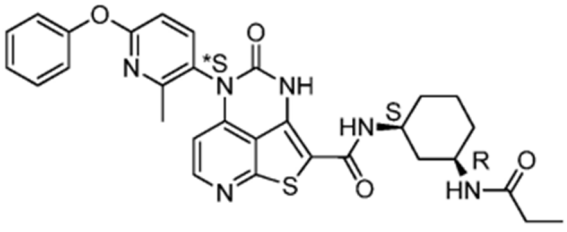
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando N-((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 415) y anhídrido acético en lugar de cloruro de prop 2-enoilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z encontrado, 543,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,31 - 7,15 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,20 - 6,08 (m, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 1H), 4,35 - 4,11 (m, 2H), 2,38 - 1,43 (m, 12H).

Ejemplo 411: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



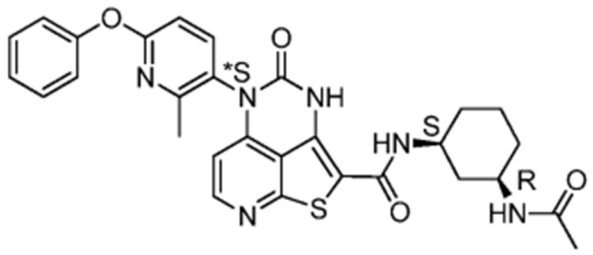
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 414), anhídrido acrílico y diisopropiletilamina, en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trimetilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,14 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,32 - 6,08 (m, 3H), 5,64 (dd, *J* = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,81 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 1,54 - 1,14 (m, 4H).

Ejemplo 412: 5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



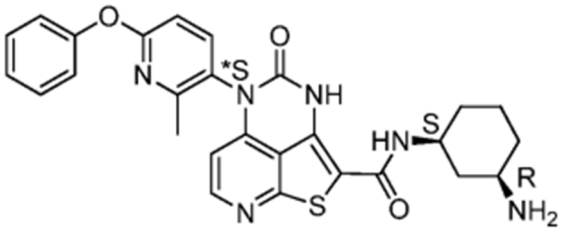
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 414), anhídrido propiónico y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,12 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,03 - 3,67 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,23 - 2,09 (m, 3H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,23 - 1,14 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 413: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



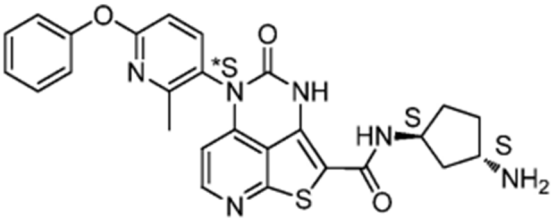
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 414), anhídrido acético y diisopropiletilamina en lugar de cloruro de prop-2-enoilo y trietilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,13 (m, 3H), 7,00 - 6,76 (m, 1H), 6,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 5H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 3H), 1,23 - 1,11 (m, 1H).

Ejemplo 414: *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo y diisopropiletilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z encontrado, 515,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59 - 6,45 (m, 1H), 4,13 - 3,49 (m, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 4H), 2,16 - 1,93 (m, 3H), 1,64 - 1,13 (m, 4H).

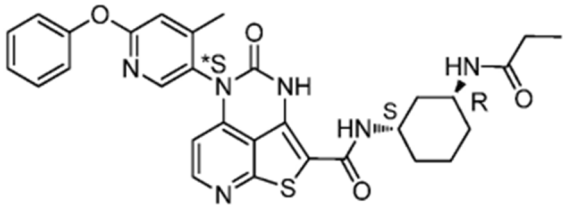
Ejemplo 415: *N*-((1S,3S)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 29, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y usando ((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrado, 501,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,33 (m, 3H), 7,26 - 7,17 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,53

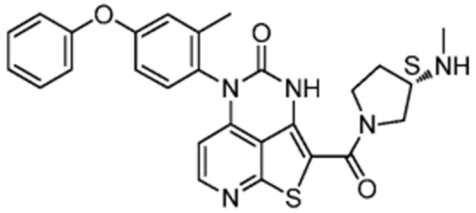
(d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 1H).

Ejemplo 416: 5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)propionamida en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,30 (m, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,15-6,11 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18 -2,08 (m, 3H), 1,94-1,80 (m, 3H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 1H), 1,11-1,06 (m, 3H).

Ejemplo 417: (S)-5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-2-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonilo) 3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona.

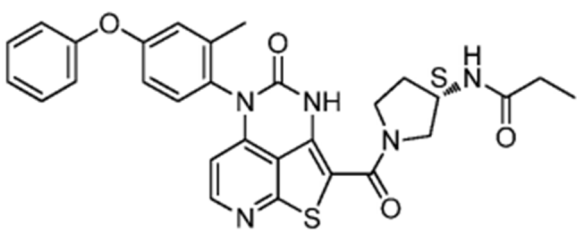


Paso A: (R)-2-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 1) y (3R)-pirrolidina-3-ol, sin desprotección con HCl/MeOH.

Paso B: (R)-1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo 4-metilbencenosulfonato. A un matraz de fondo redondo se añadieron (R)-2-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona (152 mg, 0,312 mmol), diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol), DCM (10 ml) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (77 mg, 0,41 mmol) secuencialmente y agitado a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y se usó en el siguiente paso sin purificación (203 mg).

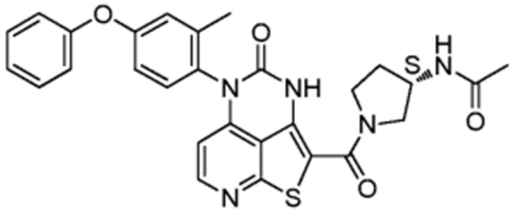
Paso C: (S)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-2-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona. Una solución de (*R*)-1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo 4-metilbencenosulfonato (203 mg, 0,317 mmol) y metilamina (5 ml) se añadió a un tubo sellado y se agitó a 80°C durante 15 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía de columna instantánea, luego por TLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (10 mg, 6,3% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,31 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,09-6,05 (m, 1H), 4,10-3,87 (m, 3H), 3,84-3,76 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08-1,91 (m, 1H).

Ejemplo 418: (S)-N-(1-(5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)propionamida.



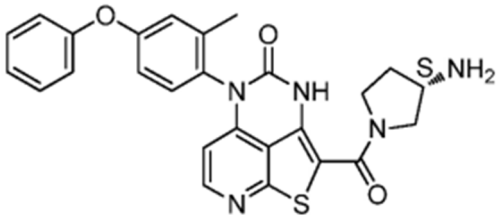
Una solución de (S)-2-(3-aminopirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona (Ejemplo 420, 150 mg, 0,31 mmol), ácido propiónico (46 mg, 0,62 mmol), HATU (153 mg, 0,402 mmol) y diisopropiletilamina (60 mg, 0,46 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 5 minutos. 2 h. La mezcla se purificó por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (75 mg, 44% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32-8,27 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,00-3,53 (m, 4H), 2,28-2,15 (m, 3H), 2,13-2,09 (m, 3H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 419: (S)-N-(1-(5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acetamida.



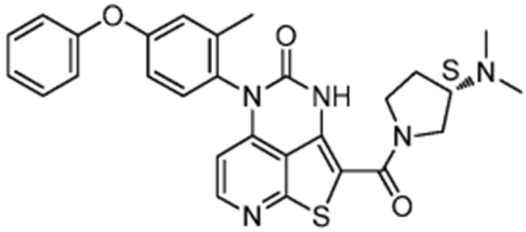
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(3S)-pirrolidina-3-ilo]carbamato de terc-butilo en el Paso A, y cloruro de acetilo en lugar del cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{25}N_5O_4S$, 527,6; m/z encontrado, 528,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,30 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,08-6,04 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,07-3,73 (m, 3H), 3,69-3,54 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 420: (*S*)-2-(3-Aminopirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona.



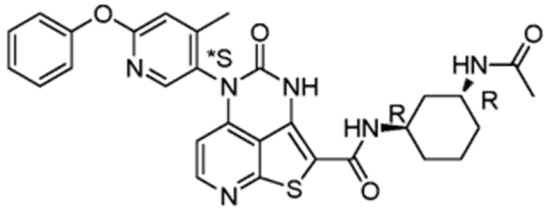
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y N-[(3S)-pirrolidina-3-ilo]carbamato de terc-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrado, 486,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 3,98-3,63 (m, 4H), 3,59-3,44 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98 -1,84 (m, 1H).

Ejemplo 421: (S)-2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona.



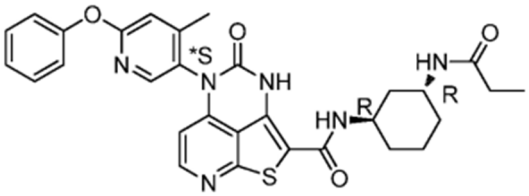
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y (3*S*)-*N,N*-dimetilpirrolidina-3-amina, sin paso de desprotección con HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,1 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,32 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,82-3,67 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 2,56 (s, 6H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H).

Ejemplo 422: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



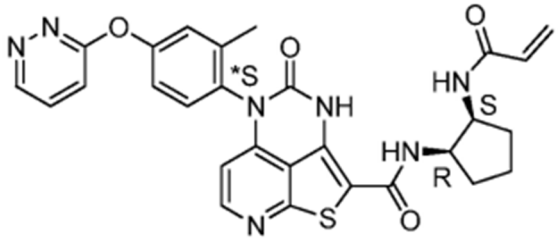
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *terc*-butilo ((1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo)carbamato en el Paso A, y anhídrido acético en lugar de cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,1 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,31 (m, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,48 7,39 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,17-6,10 (m, 1H), 4,19 4,04 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,88-1,58 (m, 8H).

Ejemplo 423: 5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,3*R*)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



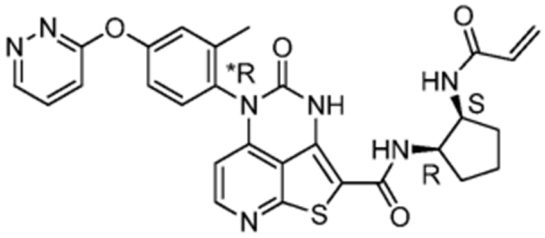
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y anhídrido propiónico en lugar de cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42-8,32 (m, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,29-7,10 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,24-6,15 (m, 1H), 4,21-4,06 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 5H), 1,86-1,57 (m, 8H), 1,19-1,05 (m, 3H).

Ejemplo 424: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



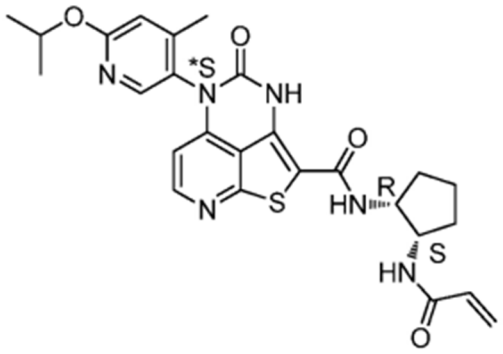
Purificación quiral de SFC (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 305) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,06 - 8,92 (m, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,48 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 3H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 6,77 - 6,60 (m, 1H), 6,48 - 6,26 (m, 2H), 6,26 - 5,94 (m, 2H), 5,87 - 5,57 (m, 1H), 4,48 - 4,26 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 4H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 3H).

Ejemplo 425: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



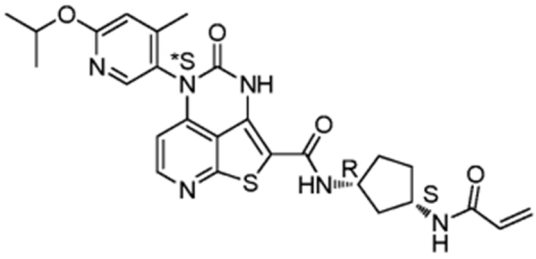
Purificación quiral de SFC (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 305) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,50 (s, 1H), 9,00 (dd, *J* = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,45 - 8,27 (m, 1H), 7,66 - 7,44 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 3H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,80 - 6,63 (m, 1H), 6,50 - 6,33 (m, 1H), 6,33 - 5,95 (m, 3H), 5,84 - 5,56 (m, 1H), 4,50 - 4,19 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,04 - 1,83 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 4H).

Ejemplo 426: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



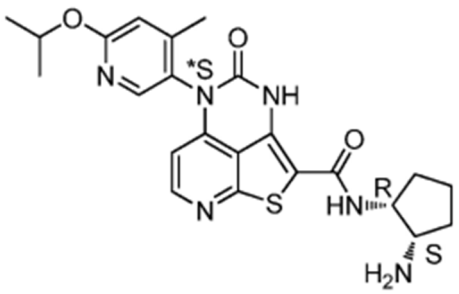
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando anhídrido acrílico y *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 428). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{28}N_6O_4S$, 520,6; m/z encontrado, 521,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,38 - 6,31 (m, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,32 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,36 (tt, *J* = 13,3, 6,5 Hz, 2H), 2,30 - 2,06 (m, 6H), 1,87 (qd, *J* = 8,4, 7,8, 4,1 Hz, 1H), 1,73 (dtd, *J* = 19,7, 10,4, 9,1, 4,8 Hz, 3H), 1,37 (dd, *J* = 13,1, 6,1 Hz, 6H).

Ejemplo 427: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



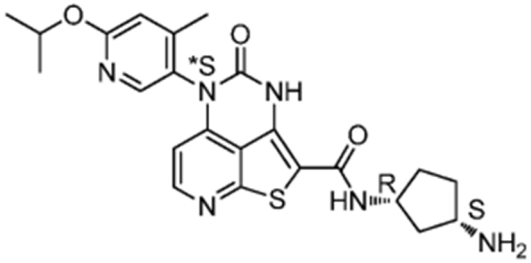
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando anhídrido acrílico y N-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 429). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{28}N_6O_4S$, 520,6; m/z encontrado, 521,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,39 (p, *J* = 5,4, 4,8 Hz, 1H), 4,14 (dq, *J* = 14,4, 6,9 Hz, 2H), 2,45 (dt, *J* = 14,4, 8,8 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,07 - 1,79 (m, 6H), 1,40 - 1,32 (m, 4H).

Ejemplo 428: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



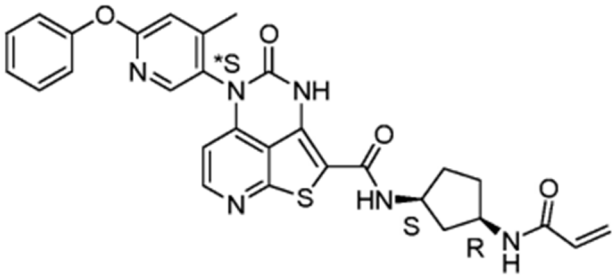
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 5-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 30, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo en el Paso A, y la desprotección de TFA/DCM en el Paso B MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{26}N_6O_3S$, 466,6; m/z encontrado, 467,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, *J* = 16,3 Hz, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,84 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,19 - 4,95 (m, 1H), 4,78 - 4,45 (m, 1H), 3,70 (q, *J* = 6,7, 6,2 Hz, 1H), 2,25 (d, 5 28,5 Hz, 4H), 2,16 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,70 (m, 3H), 1,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,27 (dd, *J* = 27,9, 6,1 Hz, 6H).

Ejemplo 429: *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isopropov-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



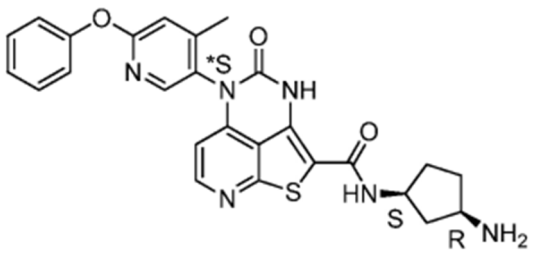
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 166, usando ácido 5-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 30, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo en el paso A, y la desprotección de TFA/DCM en el paso B MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{26}N_6O_3S$, 466,6; m/z encontrado, 467,2 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 25,9 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,39 - 5,25 (m, 1H), 4,59 (dtt, *J* = 8,7, 6,3, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,73 (tt, *J* = 5,2, 2,2 Hz, 1H), 2,14 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,12 - 1,87 (m, 4H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,37 (dd, *J* = 10,5, 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 430: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



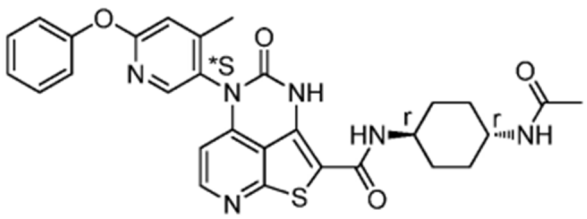
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y en el Paso A y anhídrido acrílico en lugar del cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,27-6,20 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,68-5,57 (m, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 1H), 2,55 - 2,40 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,53 (m, 1H).

Ejemplo 431: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



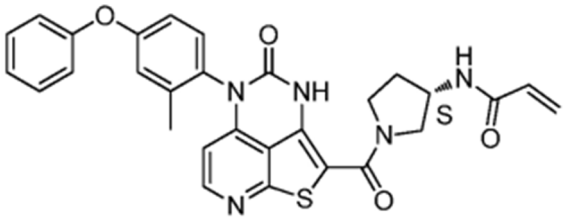
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrado, 501,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 7,02 - 6,97 (m, 1H), 5,91 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H).

Ejemplo 432: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



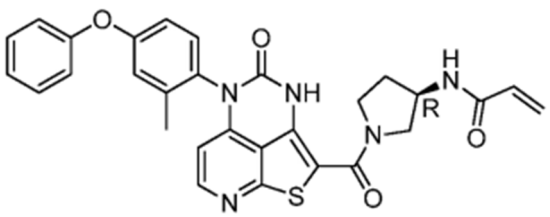
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 27, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *terc*-butilo ((1*R*,4*R*)-4-aminociclohexilo)carbamato en el Paso A, y anhídrido acético en lugar de cloruro de prop-2-enoilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,95-3,79 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 433: (S)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida.



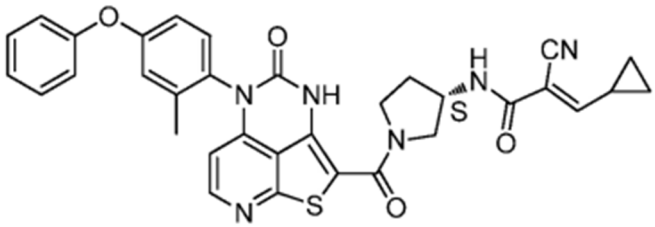
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando (S)-pirrolidina-3-ilcarbamato de terc-butilo y ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrado, 540,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, una mezcla de DMSO-d_6 y CD_3OD): δ 8,35-8,28 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,21-7,02 (m, 4H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,27-6,06 (m, 2H), 6,02-5,97 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,01-1,91 (m, 1H).

Ejemplo 434: (R)-N-(1-(5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando terc-butilo (R)-pirrolidina-3-ilcarbamato y ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrado, 540,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, una mezcla de DMSO-d_6 y CD_3OD): δ 8,37-8,32 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,27-6,08 (m, 2H), 6,02-5,98 (m, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 4,47 -4,37 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,00 1,90 (m, 1H).

Ejemplo 435: (S,E)-2-Ciano-3-ciclopropilo-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida.



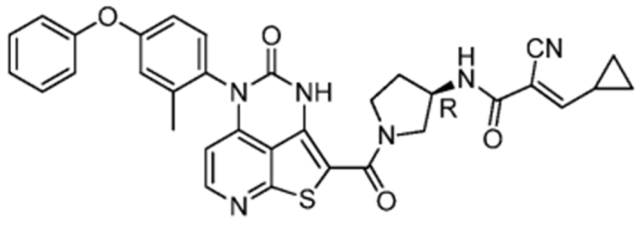
Paso A: (S)-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)carbamato de *terc*-Butilo. Una mezcla de ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, 500 mg, 1,2 mmol), (S)-pirrolidina-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,43 g, 2,4 mmol), HATU (0,59 g, 1,56 mmol), DIEA (0,23 g, 1,8 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante una hora. La mezcla se inactivó con agua, el sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título.

Paso B: (S)-2-(3-Aminopirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona.

(S)-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)carbamato de terc-butilo se disolvió en una solución de 10 ml con HCl en MeOH (1 ml), se agitó a ta durante una hora. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (0,29 g, 50% de rendimiento).

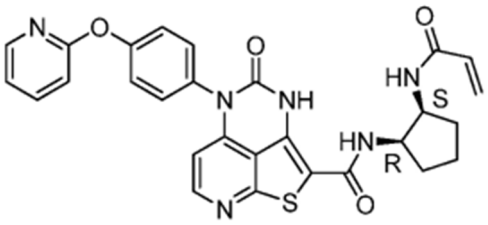
Paso C: (SE)-2-ciano-3-ciclopropilo-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida. Una mezcla de (S)-2-(3-aminopirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona (200 mg, 0,41 mmol), ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilacrílico (Intermedio 44, 113 mg, 0,82 mmol), HATU (201 mg, 0,53 mmol)), DIEA (132 mg, 1,03 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se purificó por cromatografía flash en columna (MeOH/agua) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 34% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z encontrado, 605,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, una mezcla de DMSO-d_6 y CD_3OD) δ 8,34-8,31 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34 7,30 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,03 5,98 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,97- 1,87 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 2H).

Ejemplo 436: (R,E)-2-Ciano-3-ciclopropilo-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 435, usando terc-butilo (R)-pirrolidina-3-ilcarbamato en lugar de (S)-pirrolidina-3-ilcarbamato de terc-butilo en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z encontrado, 605,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, una mezcla de DMSO-d_6 y CD_3OD) δ 8,34-8,31 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,03-5,98 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 2H).

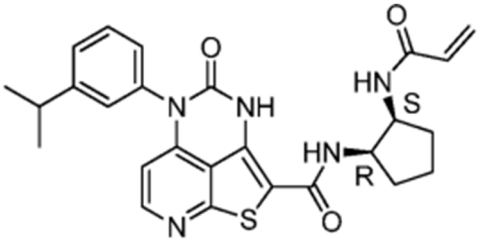
Ejemplo 437: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, Paso A y C, usando 2-fluoropiridina y 4-aminofenol, en el Paso A, (sin Cu).

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36), sin paso de desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrado, 541,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,00 (s, 1H), 8,34-8,26 (m, 1H), 8,23-8,14 (m, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,76-7,63 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,26-6,14 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 2H), 5,58-5,50 (m, 1H), 4,36-4,18 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 2H).

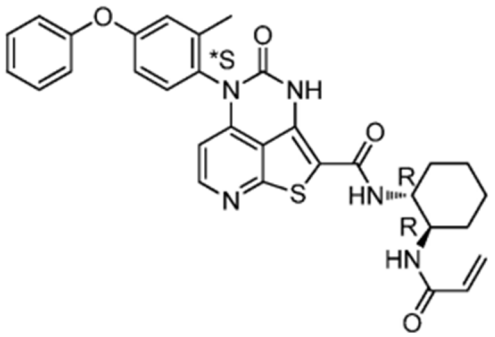
Ejemplo 438: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos C-F, usando 3-isopropilanilina en el Paso C.

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{27}N_5O_3S$, 489,6; m/z encontrado, 490,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,26 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,33-6,16 (m, 2H), 6,06 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H).

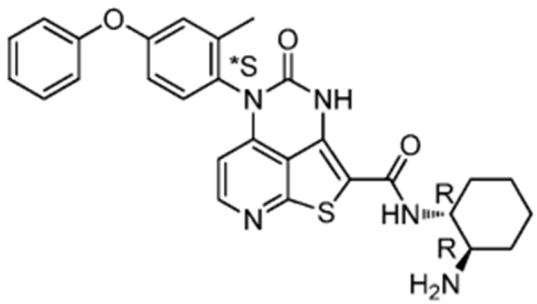
Ejemplo 439: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso B, usando *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 440). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrado, 568,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32-8,26 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,22-6,15 (m, 2H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,62-5,54 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,50-

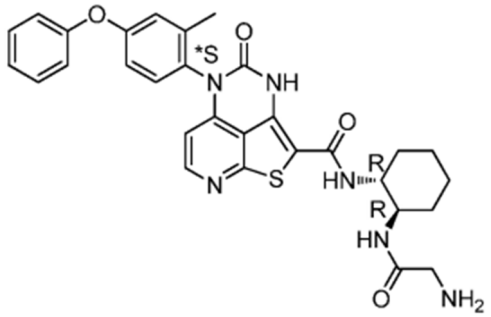
1,36 (m, 4H).

Ejemplo 440: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenacenatileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *terc*-butilo ((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,19-8,14 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,13-1,98 (m, 5H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 4H).

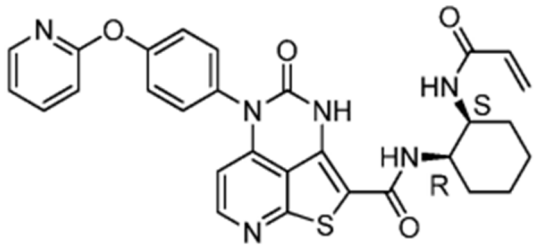
Ejemplo 441: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *terc*-Butilo (2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)amino)-2-oxoetilo)carbamato. Una solución de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 440, 65,0 mg, 0,127 mmol), ácido 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)acético (50 mg, 0,28 mmol), trietilamina (50 mg, 0,50 mmol), y HATU (95 mg, 0,25 mmol) en DMF (5 ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de H_2O, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{38}N_6O_6S$. 670,78; m/z encontrado, 671,2 $[M+H]^+$.

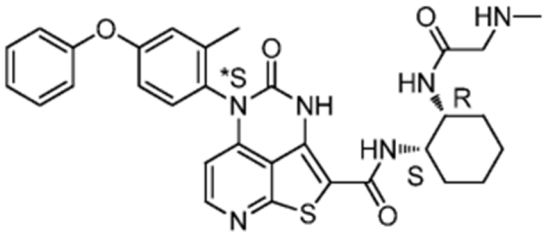
Paso B: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de (2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)amino)-2-oxoetilo)carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,12 mmol) en MeOH (2,0 ml) se añadió HCl (1,0 ml) y se hizo reaccionar a 60ºC por 30 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea y TLC preparativa para producir el compuesto del título (51 mg) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31-8,26 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10 7,01 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,05-5,98 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,52-1,36 (m, 4H).

Ejemplo 442: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 437, producto del Paso A) y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)acrilamida (Intermedio 40), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33-8,28 (m, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,46-6,36 (m, 1H), 6,33-6,23 (m, 2H), 5,69-5,63 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 1,85-1,64 (m, 6H), 1,60-1,48 (m, 2H).

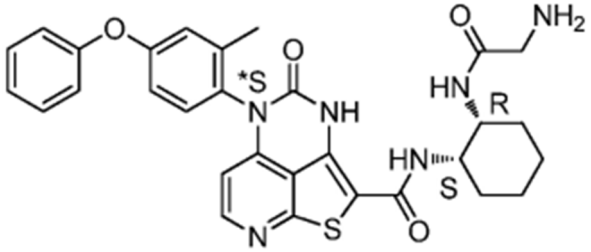
Ejemplo 443: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,61; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (d, *J* = 6,2Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 6,2Hz, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,97-1,74 (m, 6H), 1,66-1,53 (m, 2H).

Paso B: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,292 mmol) y Boc-sarcosina (207 mg, 0,438 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se agregaron HATU (166 mg, 0,438 mmol) y DIPEA (76 mg, 0,58 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para obtener 120 mg de un sólido amarillo. El sólido se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl concentrado (1 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró hasta sequedad y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH; 20/1) para dar el compuesto del título (51 mg, 30% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,17 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 3H), 6,99-6,91 (m, 1H), 5,90 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,83-1,67 (m, 5H), 1,61-1,47 (m, 3H).

Ejemplo 444: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

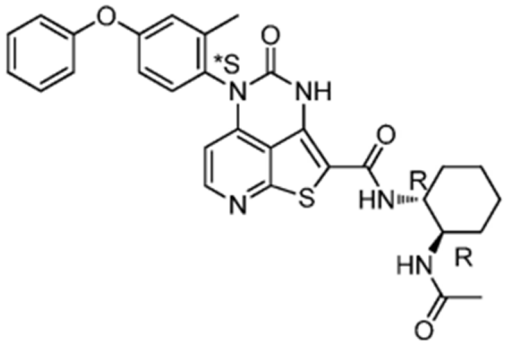


Paso A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenacenatileno-2-carboxílico (Intermedio 1,

incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el terbamato de butilo ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,61; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (d, *J* = 6,2Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 6,2Hz, 1H), 4,51 4,43 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,97-1,74 (m, 6H), 1,66-1,53 (m, 2H).

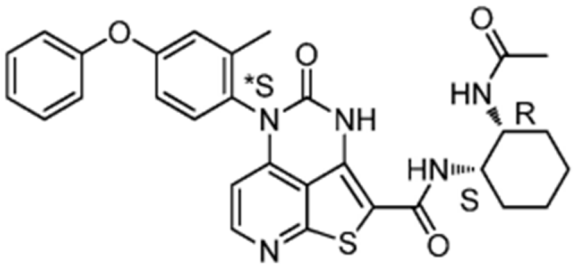
Paso B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,292 mmol) y Boc-glicina (192 mg, 0,438 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se agregaron HATU (166 mg, 0,438 mmol) y DIPEA (76 mg, 0,58 mmol) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para obtener 130 mg de un sólido amarillo. El sólido se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl concentrado (1 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró hasta sequedad y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH; 20/1) para dar el compuesto del título (82 mg, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrado, 571,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,14 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,87 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,87-1,64 (m, 5H), 1,64 - 1,42 (m, 3H).

Ejemplo 445: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



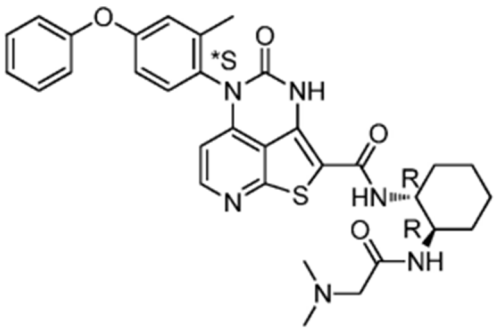
A una solución de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 440, 120 mg, 0,234 mmol) en DCM (2 ml), se añadieron anhídrido acético (24 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (36 mg, 0,35 mmol) y se reaccionaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para obtener el compuesto del título (100 mg, 77% de rendimiento) como un sólido gris. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,08-6,02 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 4H).

Ejemplo 446: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



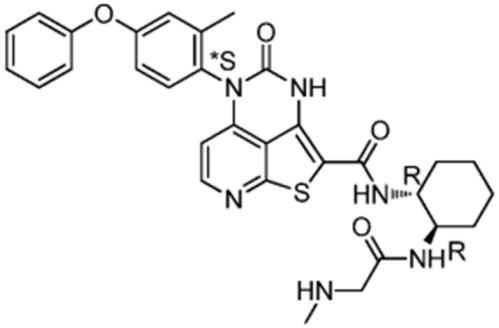
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el carbamato de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo), en el Paso A, y cloruro de acetilo en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,79-1,45 (m, 8H).

Ejemplo 447: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohel)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 440) y ácido 2-(dimetilamino)acético, no es necesario el paso de desprotección de MeOH/HCl. MS (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}N_6O_4S$, 598,7; m/z encontrado, 599,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,29 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,58-1,36 (m, 4H).

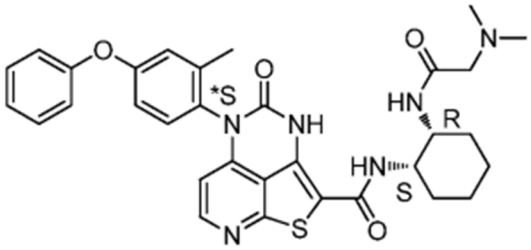
Ejemplo 448: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: metilo(2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)amino)-2-oxoetilo)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 440, 120 mg, 0,234 mmol), ácido 2-((terc-butoxicarbonilo)(metilo)amino)acético (65 mg, 0,34 mmol), trietilamina (50 mg, 0,50 mmol), y HATU (95 mg, 0,25 mmol) en DMF (5 ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con H_2O (10 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 75%) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{40}N_6O_6S$. 684,80; m/z encontrado, 685,2 $[M+H]^+$.

Paso B: 5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de metilo(2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)amino)-2-oxoetilo)carbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,175 mmol) en HCl (1 ml) y se hizo reaccionar MeOH (2 ml) a 60°C durante 30 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea y TLC preparativa para producir el compuesto del título (95 mg, 93% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrado, 585,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,05-7,99 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,16-3,02 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,47-1,25 (m, 4H).

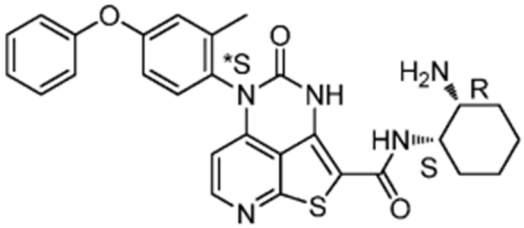
Ejemplo 449: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo en el paso G (1100 mg). MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,40- 3,34 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,90-1,68 (m, 6H), 1,60-1,43 (m, 2H).

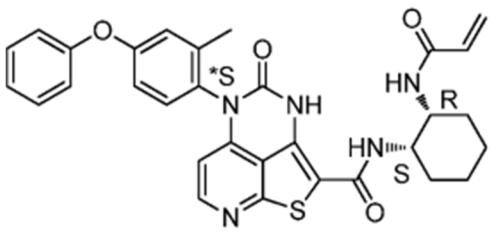
Paso B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamiino)acetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (80 mg, 0,16 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (60 mg, 0,23 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se añadió HATU (89 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (40 mg, 0,31 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}N_6O_4S$, 598,7; m/z encontrado, 599,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32-8,26 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,83-1,67 (m, 5H), 1,60-1,47 (m, 3H).

Ejemplo 450: N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenacenatileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 7,04 7,01 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,90-1,68 (m, 6H), 1,60-1,43 (m, 2H).

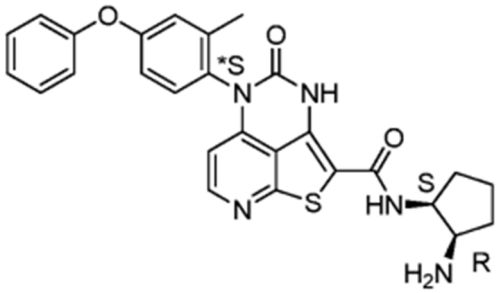
Ejemplo 451: N-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y el carbamato de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo). MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrado, 568,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H),

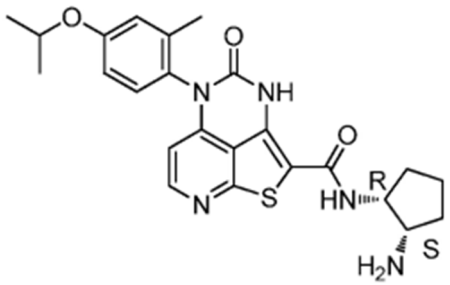
7,44-7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,47-6,34 (m, 1H), 6,31-6,21 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,69- 5,60 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,84-1,47 (m, 8H).

Ejemplo 452: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



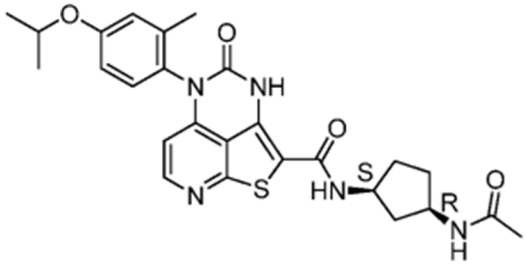
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1, incluido el MÉTODO DE SEPARACIÓN QUIRAL 1 para obtener el atropisómero *S) y ((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 3H), 7,00 6,93 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 453: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



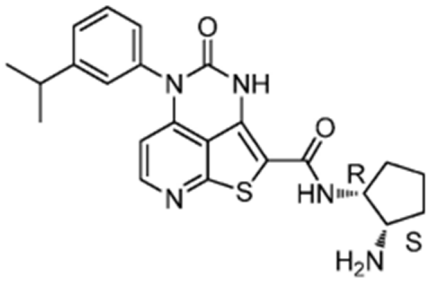
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4 isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 31) y carbamato de *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo). MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{27}N_5O_3S$, 465,6; m/z encontrado, 466,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,19-8,06 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,98-6,84 (m, 2H), 5,89-5,79 (m, 1H), 4,69 4,59 (m, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 5H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,78 1,60 (m, 2H), 1,38 -1,28 (m, 6H).

Ejemplo 454: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



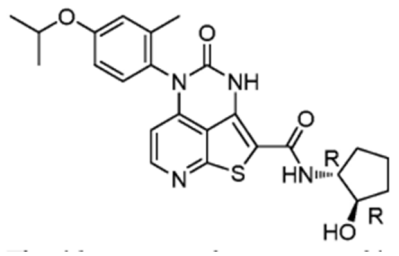
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 31) y utilizando carbamato de *terc*-butilo ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo) en el paso A y cloruro de acetilo en el paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{29}N_5O_4S$, 507,6; m/z encontrado, 508,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,39-4,26 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08-1,88 (m, 5H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,62 1,48 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 6H).

Ejemplo 455: *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



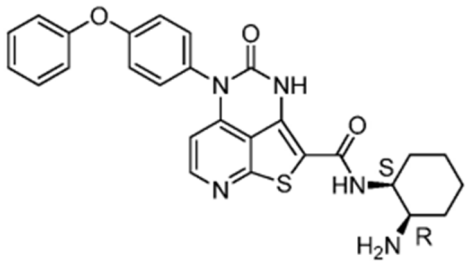
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 428, producto del Paso A, *terc*-butilo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)carbamato. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_2S$, 435,17; m/z encontrado, 436,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 6H).

Ejemplo 456: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



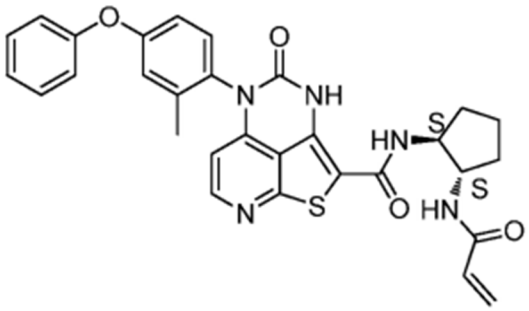
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4 isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 31) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol, sin desprotección de MeOH/HCl. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{26}N_4O_4S$, 466,6; m/z encontrado, 467,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,22 -7,15 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 4H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 6H).

Ejemplo 457: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



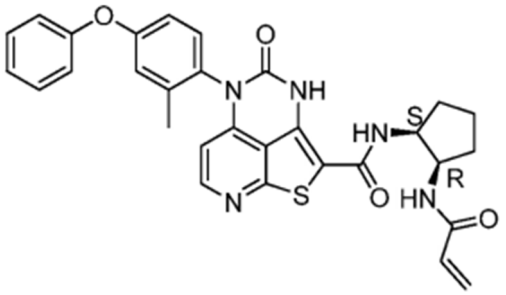
A un vial de centelleo seco bajo Ar se agregaron (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (191 mg, 0,891 mmol), THF (2,097 mL) y DIPEA (0,262 mL, 1,50 mmol). A esta solución se le añadió gota a gota lentamente durante 10 minutos fue cloruro de 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo (Intermedio 9, 13,11 ml, 0,04 M, 0,5240 mmol) y se agitó durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua, lo que provocó la formación de un precipitado. La solución se filtró para aislar el sólido y el sólido se trató con DCM (5 ml) y HCl (5 ml, en éter, 2 M). La reacción se calentó a 60°C durante 10 min, y luego se agitó a ta durante la noche. La reacción se concentró hasta sequedad y se disolvió en metanol y se purificó por HPLC de fase inversa de Gilson para dar el compuesto del título (8,3 mg, 2,9% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrado, 500,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,25 (m, 4H), 7,25 - 7,02 (m, 5H), 6,08 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,48 - 4,31 (m, 1H), 3,53 (q, *J* = 6,6, 5,4 Hz, 1H), 2,01 - 1,41 (m, 8H).

Ejemplo 458: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



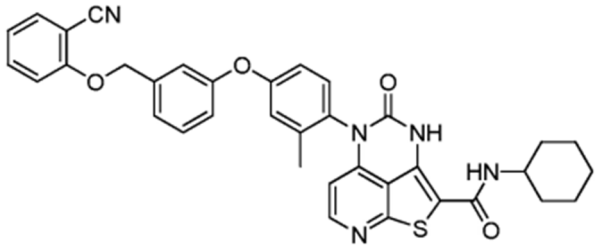
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 1) y *terc*-butilo ((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)carbamato en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, una mezcla de DMSO-d_6 y CD_3OD): δ 8,26 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 3H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,20-6,11 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,93 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,56-5,44 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 2,10-1,86 (m, 5H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H).

Ejemplo 459: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



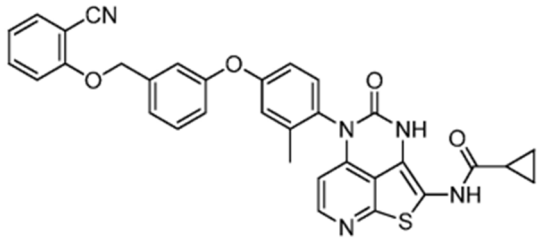
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (intermedio 1) y ((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrado, 554,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,03 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,79-7,67 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,27-6,16 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,60-5,49 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,97- 1,82 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 460: 5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-N-ciclohexilo-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una mezcla de ciclohexanamina (67 mg, 0,67 mmol) en 10 ml de THF seco se añadió 1 M Me_3Al (2 ml, 2 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a ta durante 30 minutos, luego se añadió 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxilato de metilo (Intermedio 43, 187 mg, 0,33 mmol) y se agitó bajo N_2 a reflujo durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (3 ml), se diluyó con CH_2Cl_2, se filtró a través de Celite®. El filtrado se condensó, se purificó por TLC preparativa (MeOH/DCM = 1/50). (69 mg, 33% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{31}N_5O_4S$, 629,7; m/z encontrado, 630,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,31-8,20 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,80-3,69 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,63-1,53 (pulg., 1H), 1,37-1,23 (m, 5H).

Ejemplo 461: N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-ilo)ciclopropanocarboxamida.



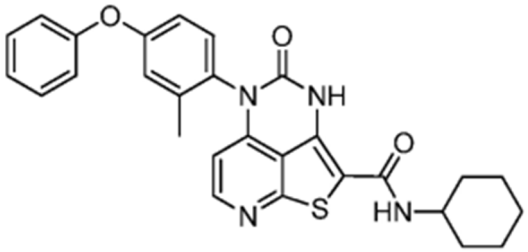
Paso A: 5-(4-(3-((2-cyanofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-ácido carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Paso F, usando metilo 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxilato (Intermedio 43).

Paso B: *terc*-Butilo (5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-ilo)carbamato. A la suspensión de 5-(4-(3-((2 cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno- Se añadió ácido 2-carboxílico (1,7 g, 3,1 mmol) en 60 ml de CH_2Cl_2, cloruro de oxalilo y una gota de DMF, luego se agitó a ta durante 3 horas. luego se concentró, se añadió acetona y se enfrió a 0ºC bajo baño de hielo, se añadió una solución de NaN_3 en agua y se agitó durante 30 minutos, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se diluyó en tolueno y reflujo durante una hora, luego se añadió n-BuOH y reflujo durante dos horas, luego se concentró y se purificó por cromatografía flash con DCM/MeOH para obtener un sólido amarillo. (950 mg, 49% de rendimiento).

Paso C: 2-((3-(4-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidro-5H-1-tia-3,5,8-triazaacenaphthylen-5-ilo)-3-metilfenoxi) bencilo)oxi)benzonitrilo. A una solución de (5-(4-(3-((2 cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-ilo)carbamato de *terc*-butilo (750 mg, 1,21 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (50 ml) se calentó en microondas a 120°C durante una hora, luego se concentró y se purificó mediante purificación por cromatografía flash con DCM/MeOH para obtener un sólido amarillo. (450 mg, 72% de rendimiento).

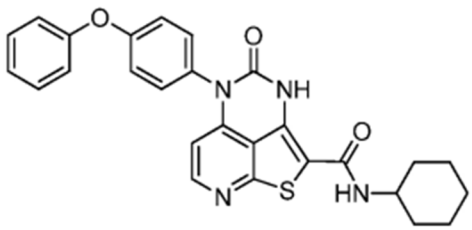
Paso D: N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-ilo)ciclopropanocarboxamida. A una solución de 2-((3-(4-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidro-5H-1-tia-3,5,8-triazaacenaphthylen-5-ilo)-3-metilfenoxi)-bencilo)oxi)benzonitrilo (35,0 mg, 0,0673 mmol) y 4-metilmorfolina (6,8 mg, 0,0673 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (7,0 mg, 0,0673 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 minutos, luego se concentró y se purificó por cromatografía flash en columna (MeOH/agua) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 38% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{25}N_5O_4S$, 587,6; m/z encontrado, 588,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,45 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,67- 7,60 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,80 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 0,87-0,81 (m, 4H).

Ejemplo 462: N-Ciclohexilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



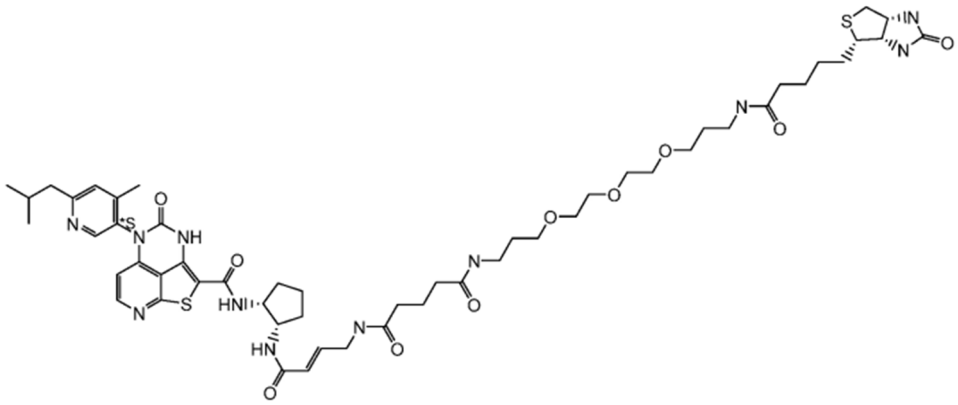
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 1) y ciclohexanamina, sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_3S$, 498,6; m/z encontrado, 499,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,14 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,42-1,21 (m, 4H), 1,14-1,03 (m, 1H).

Ejemplo 463: N-Ciclohexilo-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A la suspensión de ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Intermedio 2, 109 mg, 0,27 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se añadió cloruro de oxalilo (70 mg, 0,54 mmol) y una gota de DMF, luego se agitó a 40°C durante 2 horas. Después de concentrar a vacío hasta sequedad, el residuo se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se añadió una solución de ciclohexanamina (55 mg, 0,54 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2, se agitó a ta durante 5 minutos. La mezcla se concentró y se purificó por ISCO usando MeOH/H_2O como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo. (46 mg, 35% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_4O_3S$, 484,6; m/z encontrado, 485,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,29 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 4H), 7,30-7,04 (m, 5H), 6,04 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 1,85-1,52 (m, 5H), 1,34-1,08 (m, 5H).

Ejemplo 464: NI-((E)-4-(((1*S*,2*R*)-2-(5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-dlimidazol-4-ilo)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecilo)glutaramida.

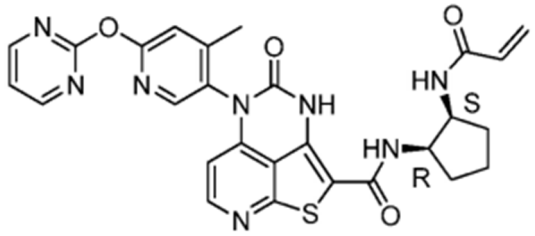


Paso A: ((E)-4-(((1*S*,2*R*)-2-(5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)carbamato de terc-butilo. La mezcla de ácido (E)-4-((terc-butoxicarbonilo)amino)but-2-enoico (Intermedio 23, 333,5 mg, 1,657 mmol), *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 298, producto del Paso A, 700,0 mg, 1,507 mmol), HATU (744,6 mg, 1,959 mmol), trietilamina (456,5 mg, 4,52 mmol) en DMF (10,0 mL) se agitó a ta durante 15 minutos y la TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se purificó por cromatografía en columna eluyendo con agua/metanol para obtener el compuesto objetivo como un sólido amarillo claro (500 mg, 60% de rendimiento).

Paso B: N1-((E)-4-(((1*S*,2*R*)-2-(5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-dlimidazol-4-ilo)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecilo)glutaramida. ((E)-4-(((1*S*,2*R*)-2-(5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-4 oxobut-2-en-1-ilo)carbamato de terc-butilo (500 mg, 0,772 mmol) se disolvió en 4 *N* HCl en metanol (10,0 ml), luego se agitó a ta durante una hora, se concentró para dar el producto de-Boc. La mezcla de ácido 5,21-dioxo-25-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-ilo)-10,13,16-trioxa-6,20-diazapentacosanoico (432,8 mg, 0,772 mmol), HATU (440,1 mg, 1,158 mmol), trietilamina (312,2 mg, 3,087 mmol) en DMF (5,0 mL) se agitó a ta durante 5 minutos para dar una solución de éster activado. El producto De-Boc se disolvió en DMF (5,0 ml), luego se le añadió una solución de éster activado. La mezcla se agitó a ta durante 10 minutos y la TLC mostró que la reacción se había completado. Luego, la mezcla se purificó por cromatografía en columna eluyendo con agua/metanol para obtener el compuesto diana como un sólido blanco. (350 mg, 41,5% de rendimiento).MS (ESI): masa calc. para $C_{53}H_{75}N_{11}O_{10}S_2$, 1090,4; m/z encontrado, 1090,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,75-6,66 (m, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,52-4,37 (m, 3H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,92 3,87 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 4H), 3,59-3,54 (m, 4H), 3,53-3,47 (m, 4H), 3,27-3,15 (m, 5H), 2,94 2,87 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 3H), 2,25-2,16 (m, 9H), 2,15-2,01 (m, 3H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,82 1,67 (m, 8H), 1,66-1,53 (m, 3H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,03 -0,96 (m, 6H).

Ejemplo 465: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-

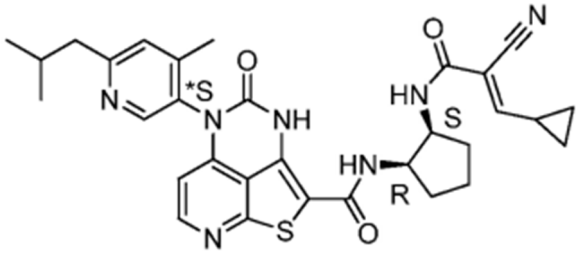
1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 5-(4-Metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga a los pasos A intermedios 1 y C-F, usando amino-4-metilpiridina-2-ol y 2-cloropirimidina, Paso A.

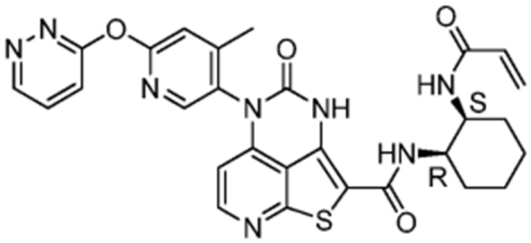
Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-(pirimidina-2 iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N\ 8O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,73-8,66 (m, 2H), 8,39-8,34 (m, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 6,34 6,17 (m, 3H), 5,67-5,58 (m, 1H), 4,50-4,37 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,97 1,86 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 3H).

Ejemplo 466: *N*-((1*R*,2*S*)-2-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución de ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilacrílico (25 mg, 0,18 mmol), HATU (68 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (46 mg, 0,45 mmol) en DMF (1 mL) una solución de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 298, producto del Paso A, 70 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó a ta durante 10 minutos. La mezcla se purificó por cromatografía flash en columna y luego por TLC preparativa (MeOH/DCM = 1/20) para producir el compuesto del título (31 mg, 34% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}N_7O_3S$, 583,70; m/z encontrado, 584,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,31-9,98 (br, 1H), 8,45-8,26 (m, 2H), 8,10-7,81 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,96-6,86 (m, 1H), 5,96-5,82 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,85 0,75 (m, 2H).

Ejemplo 467: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

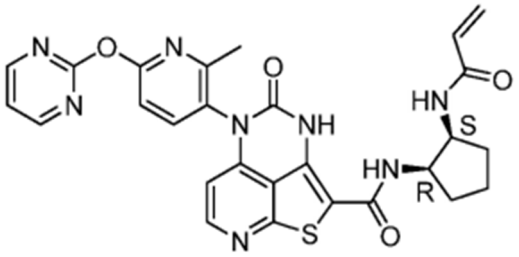


Paso A. Ácido 5-(4-Metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 3,6-dicloropiridazina y 5-amino-4-metilpiridina-2-ol en el Paso A.

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)acrilamida (Intermedio 40), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI):

masa calc. para $C_{28}H_{26}N_8O_4S$, 570,6; m/z encontrado, 571,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,12 - 8,95 (m, 1H), 8,33 - 8,19 (m, 2H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,67-7,56 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,47-6,34 (m, 1H), 6,28 - 6,12 (m, 2H), 5,69-5,57 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 4,16-4,01 (m, 1H), 2,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,85 - 1,38 (m, 8H).

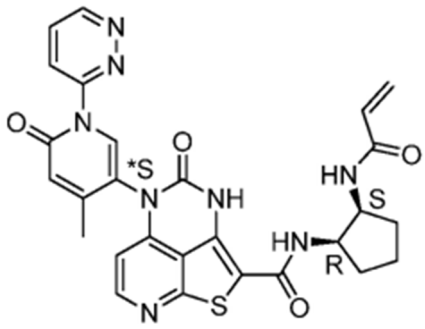
Ejemplo 468: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. 5-(2-Metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico ácido. El compuesto del título se preparó de manera análoga a los Pasos A, y C-F Intermedios 1, usando 5-amino-6-metilpiridina-2-ol y 2 cloropirimidina en el Paso A.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,72-8,67 (m, 2H), 8,36-8,32 (m, 1H), 8,02-7,92 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,31 7,25 (m, 1H), 6,33-6,16 (m, 3H), 5,66-5,60 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 3H), 2,18-2,02 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,84-1,63 (m, 3H).

Ejemplo 469: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-oxo-1-(piridazina-3-ilo)-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida

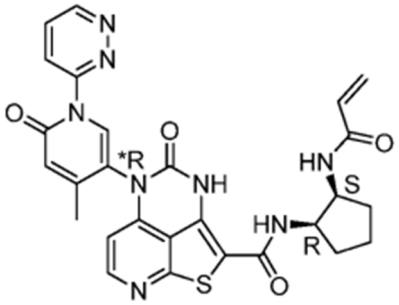


Paso A. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. Una solución de carbamato de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2 acrilamidociclopentilo) (363 mg, 1,42 mmol) en 4,0 N HCl/MeOH se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se usó en bruto en el Paso C sin purificación adicional.

Paso B. Ácido 5-(4-metilo-6-oxo-1-(piridazina-3-ilo)-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 3,6-dicloropiridazina y 5-amino-4-metilpiridina-2-ol en el Paso A.

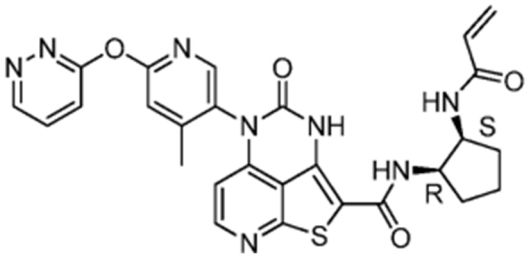
Paso C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-oxo-1-(piridazina-3-ilo)-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(4-metilo-6-oxo-1-(piridazina-3-ilo)-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Paso A), sin desprotección de HCl/MeOH, la purificación usando cromatografía de columna instantánea proporcionó el compuesto del título como el atropisómero *S. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,25 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,44-8,39 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 6,34 - 6,09 (m, 2H), 5,61 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,81 - 1,59 (m, 3H).

Ejemplo 470: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-metilo-6-oxo-1-(piridazina-3-ilo)-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida



La cromatografía flash en columna del Ejemplo 469, Paso B, proporcionó el atropisómero *R. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,24 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 7,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,32-6,12 (m, 2H), 5,61 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,48 - 4,29 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,58 (m, 3H).

Ejemplo 471: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

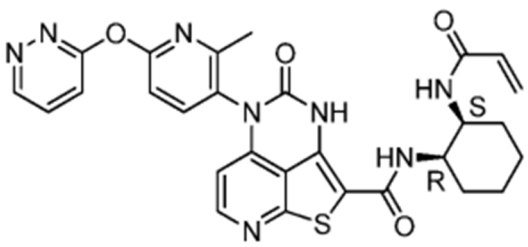


Paso A. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. Una solución de ((1*R*,2*S*)-2 acrilamidociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo (800 mg, 1,90 mmol) en 4 M HCl en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 60 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad para dar N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se usó sin purificación adicional.

Paso B: Ácido 5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, Paso A y C, usando 3,6-dicloropiridazina y 5-amino-4-metilpiridina-2-ol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{12}N_6O_4S$, 420,40; m/z encontrado, 421,0 [M+H].

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (800 mg, 1,90 mmol), trietilamina (384 mg, 3,80 mmol) y HATU (940 mg, 2,47 mmol) en DMF se agitó a ta durante 15 minutos para dar una solución de éster activado. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida del Paso A, se disolvió en DMF y trietilamina (384 mg, 3,80 mmol) y se añadió a la solución de éster activado. La reacción se agitó a ta durante 10 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (441 mg, 41,5% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,07 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,35 - 6,14 (m, 3H), 5,62 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,83 - 1,60 (m, 3H).

Ejemplo 472: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

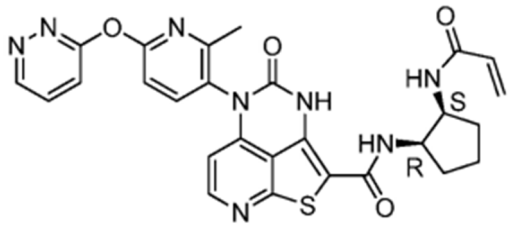


Paso A. 5-(2-Metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-

carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 25, usando 5-amino-6-metilpiridina-2-ol y 3,6-dicloropiridazina en el Paso A.

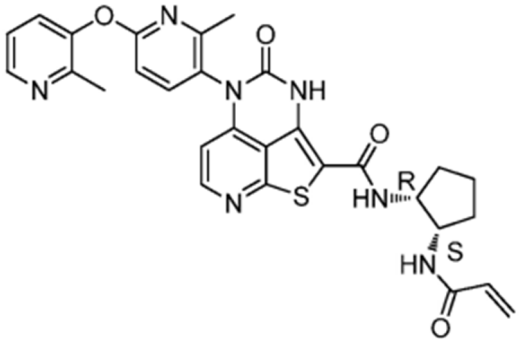
Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)acrilamida (Intermedio 40), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}N_8O_4S$, 570,6; m/z encontrado, 571,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 69,11-9,04 (m, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,70 7,63 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,47-6,38 (m, 1H), 6,32-6,22 (m, 2H), 5,73-5,63 (m, 1H), 4,50 4,40 (m, 1H), 4,20- 4,14 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 3H), 1,85-1,59 (m, 8H).

Ejemplo 473: N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 5-(2-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (Ejemplo 472, producto del Paso A) y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,08-9,04 (m, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,32-6,15 (m, 3H), 5,65-5,56 (m, 1H), 4,53-4,34 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 3H).

Ejemplo 474: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



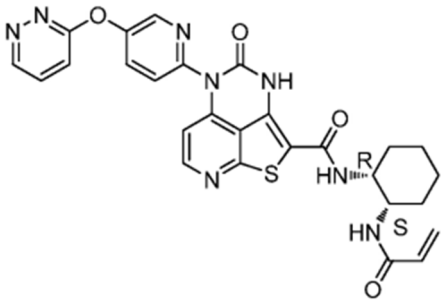
Paso A. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. A una solución de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,97 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (0,387 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se usó sin purificación adicional.

Paso B: Ácido 5-(2-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 6-cloro-2-metilo-3-nitropiridina y 2-metilpiridina-3-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}N_5O_4S$, 433,44; m/z encontrado, 434,0 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 5-(2-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (736 mg, 1,34 mmol), trietilamina (0,474 mL, 3,40 mmol) y HATU (742 mg, 1,95 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a ta durante 15 minutos para dar solución de éster activado. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del Paso A), se disolvió en DMF (3 ml) y trietilamina (0,474 ml, 3,40 mmol) y se añadió a la solución de éster activado. La reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (580 mg, 99,1% de rendimiento) como un sólido gris. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_7O_4S$, 569,6; m/z encontrado, 570,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,40-8,25 (m, 2H), 7,99-7,77 (m, 1H), 7,70-7,51 (m, 1H), 7,44-7,22 (m, 1H), 7,17-6,99 (m, 1H), 6,36-6,15

(m, 2H), 6,15-6,04 (m, 1H), 5,69-5,54 (m, 1H), 4,50-4,29 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,25 -2,12 (m, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,80-1,58 (m, 3H).

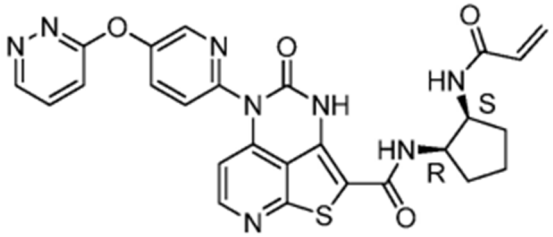
Ejemplo 475: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Pasos A y CF, usando 6-aminopiridina-3-ol y 3,6 dicloropiridazina en lugar de fenol y 5-fluoro-2-nitrotolueno en el paso A.

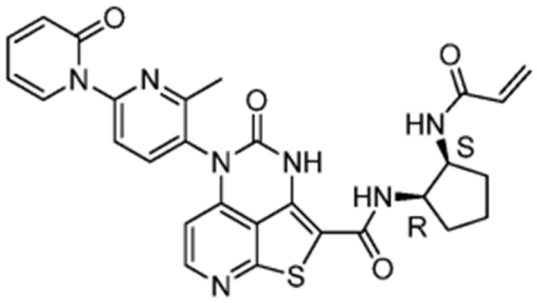
Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)acrilamida (Intermedio 40), sin desprotección de HCl/MeOH. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,10 (s, 1H), 9,09-9,05 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 6,46-6,34 (m, 1H), 6,21-6,08 (m, 2H), 5,64- 5,54 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 476: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,8,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso A, usando ácido 4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico y N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36), (sin desprotección de HCl/MeOH). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{22}NsO_4S$, 542,6; m/z encontrado, 543,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,03-8,98 (m, 1H), 8,68-8,61 (m, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 6,40-6,33 (m, 1H), 6,32-6,19 (m, 2H), 5,67-5,59 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 3H).

Ejemplo 477: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6'-metilo-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridina]-5 'ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

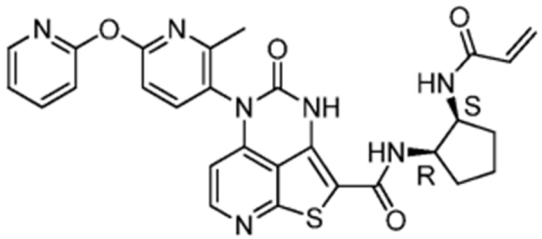


Paso A. N-((1S2R)-2-aminociclopentilo)acrilamida. Una solución de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo (582 mg, 2,29 mmol) en 4 M HCl en dioxano se agitó a ta durante 60 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad para dar N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se usó sin purificación adicional.

Paso B. Ácido 5-(6'-metilo-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin1-5'-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, usando 6-fluoro-2-metilo-3-nitropiridina y piridina-2-ol en lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno y fenol en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrado, 420,1 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6'-metilo-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin1-5'-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 5-(6-'metilo-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridina]-5'-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (686 mg, 1,64 mmol), trietilamina (0,456 mL, 3,26 mmol) y HATU (808 mg, 2,13 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a ta durante 15 minutos para dar solución de éster activado. Se disolvió N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del paso A), en DMF (4 ml) y trietilamina (0,456 ml, 3,26 mmol) y se añadió a la solución de éster activado. La reacción se agitó a ta durante 10 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (370 mg, rendimiento del 98,5%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,07 - 7,93 (m, 2H), 7,87 7,80 (m, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,58-6,47 (m, 1H), 6,33 - 6,16 (m, 3H), 5,62 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,82 - 1,57 (m, 3H).

Ejemplo 478: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

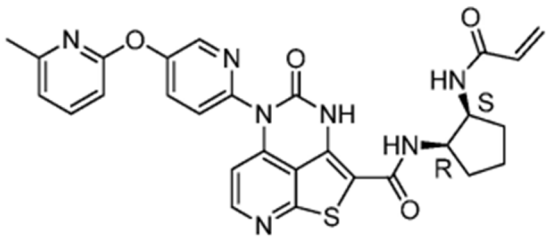


Paso A. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopenil)acrilamida. Una solución de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo (497 mg, 1,95 mmol) en 4 M HCl en dioxano se agitó a ta durante 60 minutos. La reacción se concentró hasta sequedad para dar N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se usó sin purificación adicional.

Paso B: 5-(2-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 6-fluoro-2-metilo-3-nitropiridina y piridina-2-ol Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrado, 420,1 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 5-(2-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (630 mg, 1,50 mmol), trietilamina (304 mg, 3,00 mmol) y HATU (742 mg, 1,95 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos para dar una solución de éster activado. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del Paso A), se disolvió en DMF (2,5 ml) y trietilamina (304 mg, 3,00 mmol) y se añadió a la solución de éster activado. La reacción se agitó a ta durante 10 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (450 mg, rendimiento del 53,9%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,97 7,91 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,36 - 6,13 (m, 3H), 5,61 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 1,99 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,82 - 1,57 (m, 3H).

Ejemplo 479: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

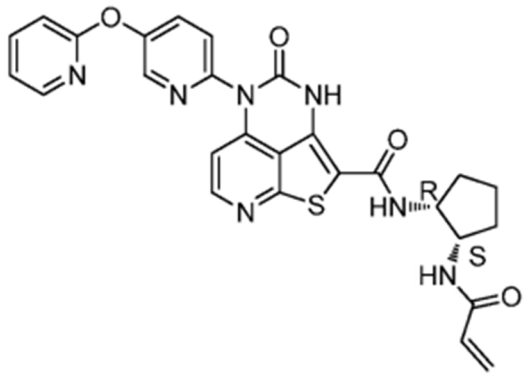


Paso A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato (958 mg, 3,78 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió ácido metanosulfónico (402 mg, 4,19 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se usó sin purificación adicional.

Paso B: Ácido 5-(5-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, usando los Pasos A, C-F, y usando 2-fluoro-6-metilpiridina y 6-aminopiridina-3-ol en lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno y fenol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrado, 420,1 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 5-(5-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (1000 mg, 1,88 mmol), trietilamina (483 mg, 4,78 mmol) y HATU (1,43 g, 3,77 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos para dar una solución de éster activada. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del Paso A), se disolvió en DMF (5 ml) y trietilamina (483 mg, 4,78 mmol) y se añadió a la solución de éster activado. La reacción se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (532 mg, 48,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 610,10 (s, 1H), 8,58-8,48 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,00 7,73 (m, 4H), 7,69-7,59 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,30-5,99 (m, 3H), 5,61 5,48 (m, 1H), 4,42-4,17 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,03-1,82 (m, 2H), 1,80-1,47 (m, 4H).

Ejemplo 480: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

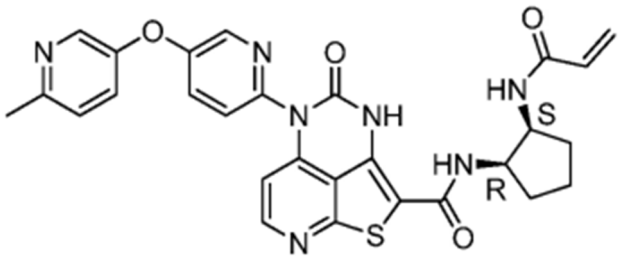


Paso A. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopenil)acrilamida. A una solución de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo (504 mg, 1,98 mmol) en DCM (15 mL) se añadió ácido metanosulfónico (381 mg, 3,97 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se disolvió en DMF (2,5 ml) y se usó sin purificación adicional.

Paso B: Ácido 4-oxo-5-(5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, usando los Pasos A, C-F, y usando 2-fluoropiridina y 6-aminopiridina 3-ol en lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno y fenol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{11}N_5O_4S$, 405,39; m/z encontrado, 406,0 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de ácido 4-oxo-5-(5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (670 mg, 1,65 mmol), trietilamina y HATU (817 mg, 2,15 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del Paso A). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta que LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el precipitado que se formó se recogió por filtración. El sólido se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (190 mg, 21,2% de rendimiento) como un sólido gris. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,28 (br, 1H), 8,58-8,48 (m, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 8,23 8,16 (m, 1H), 7,98-7,84 (m, 3H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,29 6,00 (m, 3H), 5,60-5,49 (m, 1H), 4,35- 4,19 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,67 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 481: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

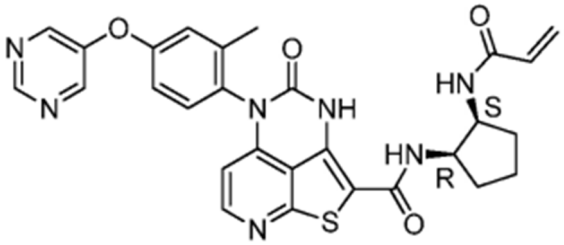


Paso A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato (554 mg, 2,19 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido metanosulfónico (837 mg, 8,71 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se disolvió en DMF (2,0 ml) y se usó sin purificación adicional.

Paso B: Ácido 5-(5-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 5-bromopirimidina y 6-metilpiridina-3-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrado, 420,0 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 5-(5-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (1,096 g, 2,614 mmol), trietilamina (1,168 g, 11,54 mmol) y HATU (1,077 g, 2,83 mmol) en DMF (3,0 mL) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del Paso A) en DMF (2,5 ml) y se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna ($MeOH/H_2O$) y nuevamente por cromatografía flash en columna (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (420 mg, 34,11% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49-8,38 (m, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,30-8,21 (m, 1H), 7,75-7,64 (m, 1H), 7,64-7,50 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 1H), 6,32-6,12 (m, 3H), 5,69-5,52 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,13 -2,00 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 3H).

Ejemplo 482: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

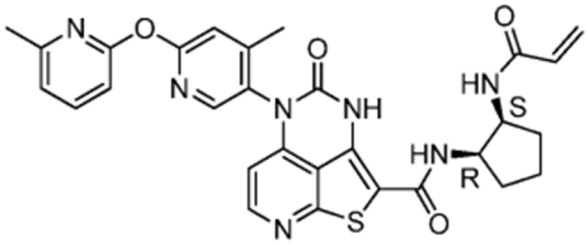


Paso A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. A una solución de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo (479 mg, 1,88 mmol) en DCM (15 ml) se añadió ácido metanosulfónico (201 mg, 2,09 mmol) y se agitó a ta durante 1 hora. h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se usó sin purificación adicional.

Paso B: Ácido 5-(2-metilo-4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, usando los Pasos A-F, usando 4-fluoro-2-metilo-1-nitrobenceno y pirimidina-5-ol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrado, 420,0 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 5-(2-metilo-4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (500 mg, 0,942 mmol), trietilamina (242 mg, 2,39 mmol) y HATU (716 mg, 1,88 mmol) en DMF (3,0 ml) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del Paso A), trietilamina (242 mg, 2,39 mmol) en DMF (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta que LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (189 mg, 34,8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,70-8,61 (m, 2H), 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,51-7,34 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 1H), 6,37-6,16 (m, 2H), 6,13-6,05 (m, 1H), 5,68-5,57 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,84-1,60 (m, 3H).

Ejemplo 483: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

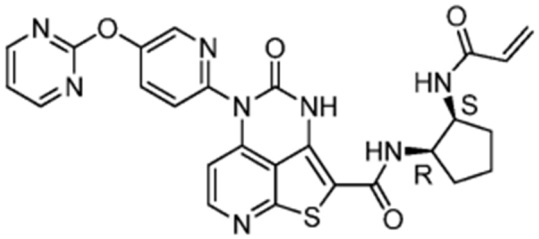


Paso A. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato (417 mg, 1,64 mmol) en DCM (15 ml) se añadió ácido metanosulfónico (233 mg, 2,43 mmol) y se agitó a ta durante 1 hora. h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se usó sin purificación adicional.

Paso B: Ácido 5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 2-fluoro-4-metilo-5-nitropiridina y 6-metilpiridina-2-ol en lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno y fenol en el Paso A, y no Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}N_5O_4S$, 433,44; m/z encontrado, 434,0 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (600 mg, 1,09 mmol), trietilamina (280 mg, 1,22 mmol) y HATU (748 mg, 1,97 mmol) en DMF (3,0 ml) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado A esta solución se le añadió la N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del Paso A) en DMF (3,0 mL) y trietilamina (280 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (525 mg, 82,0% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_7O_4S$, 569,6; m/z encontrado, 570,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,22-8,12 (m, 1H), 7,88-7,75 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18- 7,12 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,3-6,13 (m, 3H), 5,68-5,57 (m, 1H), 4,5-4,37 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 3H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,83-1,62 (m, 3H).

Ejemplo 484: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(pirimidina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

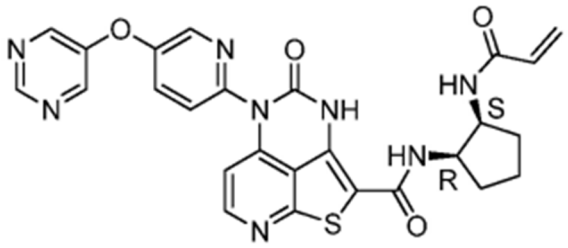


Paso A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. Una solución de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato de *terc*-butilo (407 mg, 1,60 mmol) en HCl 4,0 M en dioxano (50 ml) se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se usó sin purificación adicional.

Paso B: Ácido 4-oxo-5-(5-(pirimidina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, usando los Pasos A, C-F, y usando 2-cloropirimidina y 6-aminopiridina-3-ol en lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno y fenol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{10}N_6O_4S$, 406,38; m/z encontrado, 407,0 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(pirimidina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 4-oxo-5-(5-(pirimidina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (500 mg, 1,23 mmol), trietilamina (257 ml, 1,84 mmol) y HATU (608 mg, 1,60 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió la *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del Paso A) en DMF (50 ml) y trietilamina (257 ml, 1,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (365 mg, 54,8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{22}N_8O_4S$, 542,6; m/z encontrado, 543,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,13 (s, 1H), 8,77-8,67 (m, 2H), 8,66-8,58 (m, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,08-7,99 (m, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,81-7,73 (s, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 1H), 6,29 - 5,97 (m, 3H), 5,62-5,47 (m, 1H), 4,36-4,17 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,45 (m, 4H).

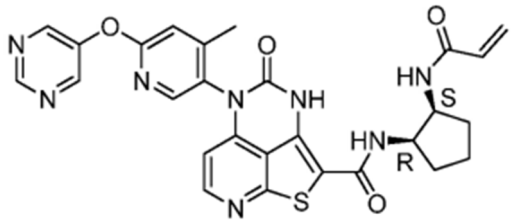
Ejemplo 485: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(pirimidina-5-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Ácido 4-oxo-5-(5-(pirimidina-5-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, usando los Pasos A-F, usando 5-cloro-2-nitropiridina y pirimidina-5-ol en lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno y fenol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{10}N_6O_4S$, 406,38; m/z encontrado, 407,0 $[M+H]^+$.

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(pirimidina-5-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 4-oxo-5-(5-(pirimidina-5-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (400 mg, 0,984 mmol), trietilamina (149 mg, 1,48 mmol) y HATU (486 mg, 1,28 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 10 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió una solución de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36, 197 mg, 1,28 mmol) en DMF (1 ml) y trietilamina (248 mg, 2,46 mmol) y se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (266 mg, 49,8% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{22}N_8O_4S$, 542,6; m/z encontrado, 543,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,08 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,78 7,70 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 6,31-6,16 (m, 2H), 6,11-5,99 (m, 1H), 5,59-5,50 (m, 1H), 4,34 4,19 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H).

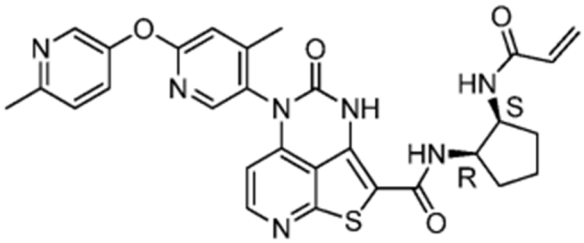
Ejemplo 486: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Ácido 5-(4-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 2-cloro-4-metilo-5-nitropiridina y pirimidina-5-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{12}N_6O_4S$, 420,40; m/z encontrado, 421,1 $[M+H]^+$.

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 5-(4-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (800 mg, 1,90 mmol), trietilamina (289 mg, 2,85 mmol) y HATU (9,41 mg, 2,47 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió una solución de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (Intermedio 36, 382 mg, 2,47 mmol) en DMF (2 ml) y trietilamina (481 mg, 4,76 mmol) y se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (551 mg, 52,0% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,15 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,27-6,15 (m, 1H), 6,13-6,01 (m, 2H), 5,59 5,50 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H).

Ejemplo 487: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

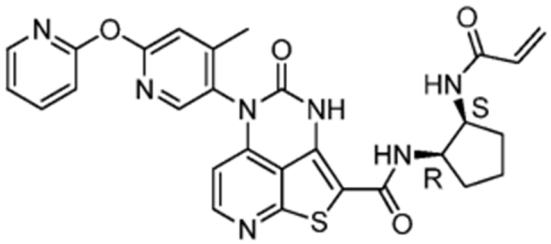


Paso A. N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato (700 mg, 2,75 mmol) en DCM (4 ml) se añadió ácido metanosulfónico (1,058 g, 11,01 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se usó sin purificación adicional.

Paso B: 5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 2-bromo-4-metilo-5-nitropiridina y 6-metilpiridina-3-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}N_5O_4S$, 433,44; m/z encontrado, 434,0 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 4-oxo-5-(5-(pirimidina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (1,432 g, 3,303 mmol), trietilamina (1,476 g, 14,59 mmol) y HATU (1,361 g, 3,578 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del Paso A) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (600 mg, 37,9% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_7O_4S$, 569,6; m/z encontrado, 570,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,26 (m, 2H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,33-6,09 (m, 3H), 5,65-5,56 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,81-1,60 (m, 3H).

Ejemplo 488: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

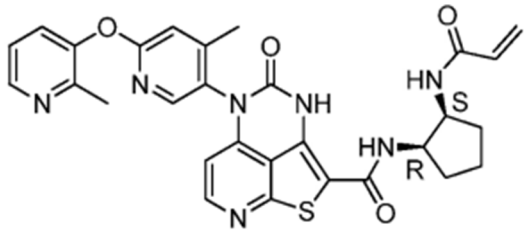


Paso A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato (509 mg, 2,00 mmol) en DCM (10 ml) se añadió ácido metanosulfónico (385 mg, 4,01 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se disolvió en DMF (2 ml).

Paso B: Ácido 5-(4-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 2-fluoro-4-metilo-5-nitropiridina y piridina-2-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrado, 420,1 $[M+H]^+$.

Paso C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de ácido 5-(4-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (700 mg, 1,67 mmol), trietilamina y HATU (825 mg, 2,17 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió la *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (del Paso A) y se agitó a ta hasta que LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en H_2O y el precipitado que se formó se recogió por filtración. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (380 mg, 41% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 610,22 (br, 1H), 8,40-8,19 (m, 3H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,82-7,69 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,28-6,14 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 2H), 5,60-5,46 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,82 1,68 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 2H).

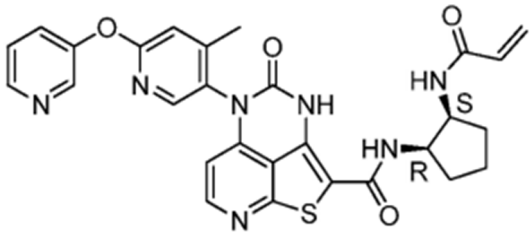
Ejemplo 489: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: 5-(4-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 2-fluoro-4-metilo-5-nitropiridina y 2-metilpiridina-3-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}N_5O_4S$, 433,44; m/z encontrado, 434,0 $[M+H]^+$.

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato (500 mg, 1,97 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió ácido metanosulfónico (0,387 g, 5,96 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad para dar N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se disolvió en DMF (2 ml) y trietilamina (0,474 ml, 3,40 mmol). Una solución de ácido 5-(4-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (736 mg, 1,34 mmol), trietilamina (0,474 ml, 3,40 mmol) y HATU (742 mg, 1,95 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado A esta solución se le añadió la solución de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida de arriba y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se purificó por cromatografía en columna instantánea ($MeOH/H_2O$) y nuevamente usando cromatografía en columna instantánea (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (636 mg, rendimiento del 99,5%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_7O_4S$, 569,6; m/z encontrado, 570,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (s, 2H), 8,15-8,04 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,32-6,14 (m, 2H), 6,13-6,05 (m, 1H), 5,59 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,47-4,28 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,18 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,76-1,55 (m, 3H).

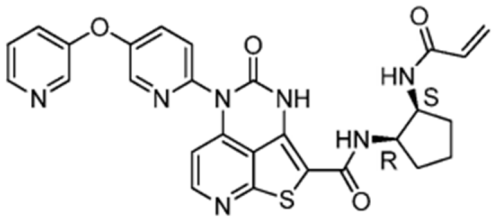
Ejemplo 490: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Ácido 5-(4-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 2-fluoro-4-metilo-5-nitropiridina y piridina-3-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrado, 420,0 $[M+H]^+$.

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de terc-butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato (500 mg, 1,97 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,387 g, 5,96 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad para dar *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se disolvió en DMF (2 ml) y trietilamina (0,474 ml, 3,40 mmol). Una solución de ácido 5-(4-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (712 mg, 1,34 mmol), trietilamina (0,474 ml, 3,40 mmol) y HATU (742 mg, 1,95 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado A esta solución se le añadió la solución de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida de arriba y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna ($MeOH/H_2O$) y nuevamente usando cromatografía flash en columna (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (742 mg, 99,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,43-8,35 (m, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 8,16-8,04 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,41 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,31-6,15 (m, 2H), 6,14-6,06 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,48-4,29 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 3H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,95 1,82 (m, 1H), 1,78-1,58 (m, 3H).

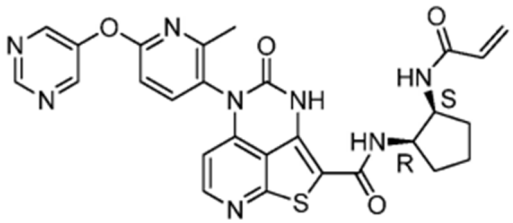
Ejemplo 491: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Ácido 4-oxo-5-(5-(piridina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 5-bromo-2-nitropiridina y piridina-3-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{11}N_5O_4S$, 405,39; m/z encontrado, 406,0 $[M+H]^+$.

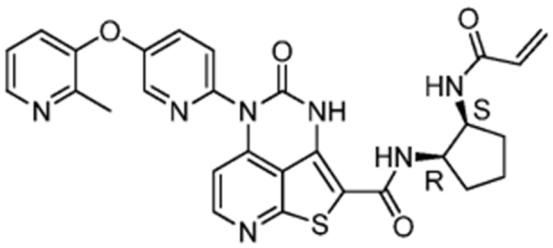
Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato (350 mg, 1,38 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,271 ml, 4,17 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad para dar *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se disolvió en DMF (2 ml) y trietilamina (0,332 ml, 2,38 mmol). Una solución de ácido 4-oxo-5-(5-(piridina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (482 mg, 0,939 mmol), trietilamina (0,332 ml, 2,38 mmol) y HATU (520 mg, 1,37 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió la solución de N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida de arriba y se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna ($MeOH/H_2O$) y nuevamente usando cromatografía flash en columna (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (210 mg, 40,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,09 (s, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 8,52-8,40 (m, 2H), 8,37-8,27 (m, 1H), 7,95-7,83 (m, 1H), 7,83-7,71 (m, 2H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,54-7,39 (m, 1H), 6,27-6,13 (m, 2H), 6,13-5,96 (m, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 492: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Ácido 5-(2-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 6-cloro-2-metilo-3-nitropiridina y 2-cloropirimidina-5 ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{12}N_6O_4S$, 420,40; m/z encontrado, 421,0 $[M+H]^+$. Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de ácido 5-(2-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (800 mg, 1,90 mmol), trietilamina (289 mg, 2,85 mmol) y HATU (941 mg, 2,47 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió una solución de N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (376 mg, 2,44 mmol) y trietilamina (481 mg, 4,76 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna ($MeOH/H_2O$) para dar el compuesto del título (560 mg, 52,9% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrado, 557,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 69,01 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,34-8,28 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,31-6,10 (m, 3H), 5,64-5,54 (m, 1H), 4,47-4,32 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,80-1,59 (m, 3H).

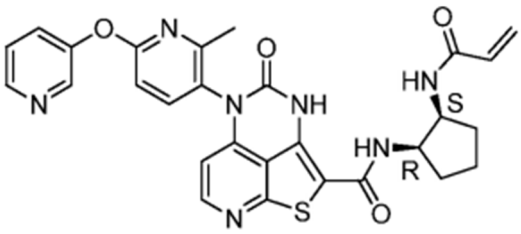
Ejemplo 493: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Ácido 5-(5-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 5-bromo-2-nitropiridina y 2-metilpiridina-3-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrado, 420,0 $[M+H]^+$.

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de terc-butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)carbamato (300 mg, 1,18 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,232 ml, 3,58 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró hasta sequedad para dar *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida, que se disolvió en DMF (2 ml) y trietilamina (0,284 ml, 2,04 mmol). Una solución de ácido 5-(5-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (428 mg, 0,805 mmol), trietilamina (0,284 ml, 2,04 mmol) y HATU (445 mg, 1,17 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió la solución de N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida de arriba y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna ($MeOH/H_2O$) y nuevamente usando cromatografía flash en columna (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (400 mg, 87,9% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, una mezcla de DMSO-d_6 y CD_3OD): δ 8,40-8,33 (m, 1H), 8,33-8,26 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,26-6,15 (m, 2H), 6,12-6,06 (m, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 1H).

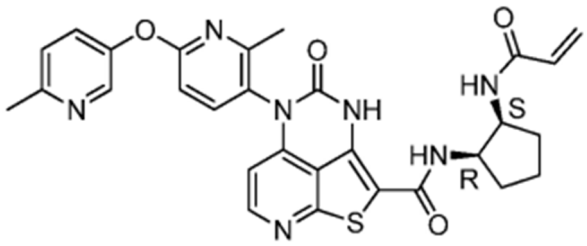
Ejemplo 494: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: Ácido 5-(2-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 6-cloro-2-metilo-3-nitropiridina y piridina-3-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrado, 420,1 $[M+H]^+$.

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de ácido 5-(2-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (650 mg, 1,55 mmol), trietilamina (313 mg, 3,10 mmol) y HATU (331 mg, 0,870 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 15 minutos para formar el éster activado. A esta solución se le añadió una solución de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (303 mg, 1,97 mmol) y trietilamina (894 mg, 8,85 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a ta durante 10 minutos. La reacción se purificó por cromatografía en columna instantánea ($MeOH/H_2O$) y nuevamente por cromatografía en columna instantánea (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (480 mg, 55,7% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,52-8,45 (m, 1H), 8,43-8,37 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,31-6,10 (m, 3H), 5,65-5,56 (m, 1H), 4,50-4,27 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,10-1,88 (m, 3H), 1,78-1,60 (m, 3H).

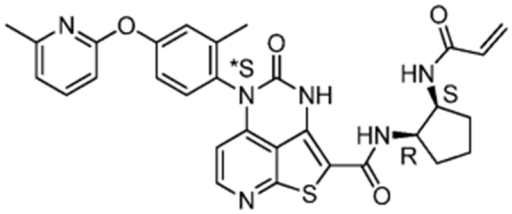
Ejemplo 495: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A: 5-(2-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 15, usando 6-cloro-2-metilo-3-nitropiridina y 6-metilpiridina-3-ol en el Paso A, sin Cu. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrado, 420,1 $[M+H]^+$.

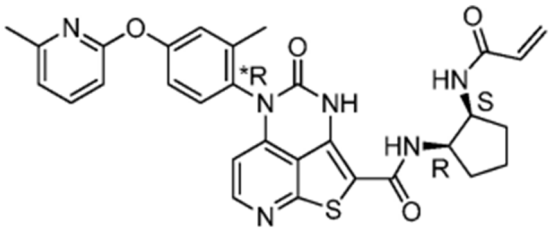
Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. A una solución de 5-(2-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (1000 mg, 2,31 mmol), trietilamina (466 mg, 4,61 mmol) y HATU (1315 mg, 3,460 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 15 minutos a formar el éster activado. A esta solución se le añadió una solución de N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)acrilamida (485 mg, 3,15 mmol) y trietilamina (1472 mg, 14,57 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a ta. durante 10 minutos. La reacción se purificó por cromatografía flash en columna ($MeOH/H_2O$) y nuevamente por cromatografía flash en columna (DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (781 mg, 59,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}N_7O_4S$, 569,6; m/z encontrado, 570,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,29 (m, 2H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,33-6,15 (m, 2H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,65-5,56 (m, 1H), 4,53-4,32 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,22 -2,16 (m, 3H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,81-1,59 (m, 3H).

Ejemplo 496: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo-(*S)-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Purificación quiral de SFC (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 368) proporcionó el atropisómero *S. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,52 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,27 - 7,08 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 6,63 (m, 2H), 6,49 - 6,28 (m, 2H), 6,20 - 6,01 (m, 2H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,4 Hz, 1H), 4,47 4,26 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,34 - 2,09 (m, 5H), 1,92 - 1,73 (m, 4H).

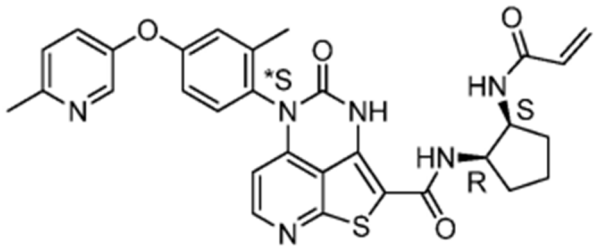
Ejemplo 497: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Purificación quiral de SFC (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 368) proporcionó el atropisómero *R. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s, 1H), 8,42 - 8,28 (m, 1H), 7,70 - 7,55 (m, 1H), 7,25 - 7,02 (m, 4H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,81 6,65 (m, 3H), 6,46 - 6,29 (m, 3H), 6,26 - 5,99 (m, 3H), 5,79 - 5,60 (m, 1H), 4,45 - 4,24 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,40 - 1,82 (m, 9H).

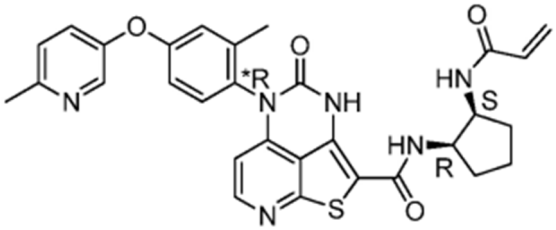
Ejemplo 498: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo-(*S)-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-

3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



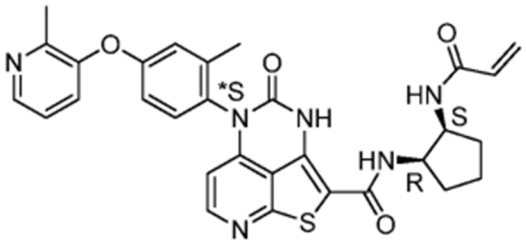
Columna SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 384) proporciona el compuesto del título como el atropisómero *S. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,49 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 13,0, 4,2 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 7,07 - 6,86 (m, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 1H), 6,47 - 6,24 (m, 2H), 6,14 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,24 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37 - 1,58 (m, 9H).

Ejemplo 499: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



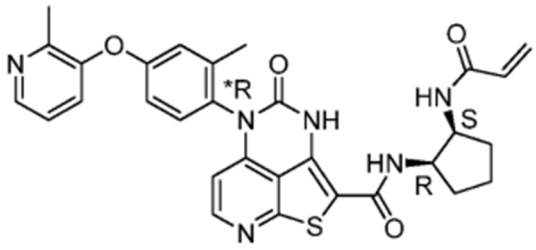
Columna SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 384) proporciona el compuesto del título como el atropisómero *R. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,50 (s, 1H), 8,44 - 8,21 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,03 - 6,85 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,45 - 6,33 (m, 1H), 6,31 - 6,08 (m, 2H), 6,02 - 5,93 (m, 1H), 5,69 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,22 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37 - 1,73 (m, 9H).

Ejemplo 500: *N*-(1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilol)-5-(*S)-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



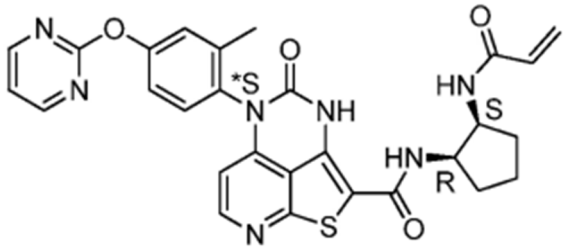
Purificación quiral de SFC (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((2 metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 367) proporcionó el atropisómero *S. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, OH), 8,42 - 8,27 (m, 2H), 7,39 - 7,11 (m, 4H), 6,99 - 6,49 (m, 3H), 6,46 - 5,90 (m, 3H), 5,66 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,24 (m, 2H), 2,71 - 1,23 (m, 11H).

Ejemplo 501: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



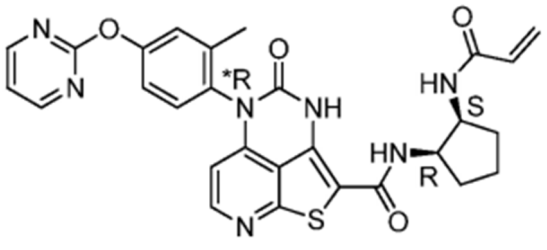
Purificación quiral de SFC (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((2 metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 367) proporcionó el atropisómero *R. MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrado, 569,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,64 - 5,57 (m, 13H), 5,36 - 5,23 (m, 1H), 4,46 - 4,22 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 - 2,04 (m, 5H), 1,95 - 1,60 (m, 4H).

Ejemplo 502: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



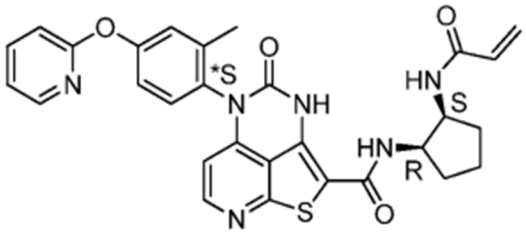
Separación quiral de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 224) usando columna quiral por SFC (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) a dar el atropisómero *S. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,60 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 5H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 6,72 - 6,61 (m, 1H), 6,44 - 6,31 (m, 1H), 6,26 - 6,00 (m, 2H), 5,69 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 4H).

Ejemplo 503: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



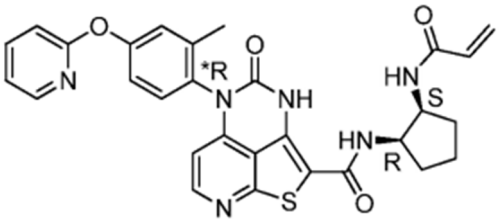
Separación quiral de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 224) usando una columna SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) a dar el atropisómero *R. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 8,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 3H), 7,15 - 7,02 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,42 - 6,34 (m, 1H), 6,25 - 6,19 (m, 1H), 6,19 - 6,09 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 4H).

Ejemplo 504: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo-(*S)-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



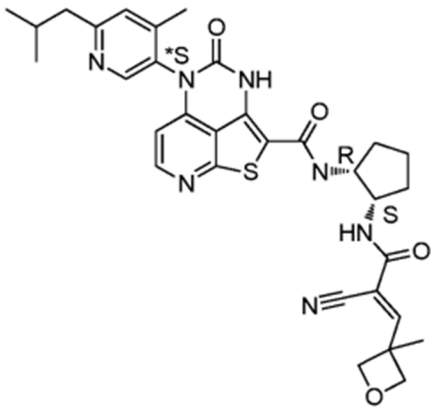
Purificación de la columna SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 220) proporciona el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,69 - 9,42 (m, 1H), 8,45 - 8,17 (m, 2H), 7,86 - 7,64 (m, 1H), 7,22 - 6,92 (m, 5H), 6,82 - 6,63 (m, 1H), 6,63 - 6,47 (m, 1H), 6,40 - 6,30 (m, 1H), 6,20 - 6,00 (m, 2H), 5,66 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,24 (m, 2H), 2,33 - 1,75 (m, 9H).

Ejemplo 505: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Purificación de la columna SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL AS-H, 5 µM, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 220) proporciona el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrado, 555,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,60 - 9,48 (m, 1H), 8,41 - 8,18 (m, 2H), 7,85 - 7,65 (m, 1H), 7,24 - 6,93 (m, 5H), 6,80 - 6,43 (m, 1H), 6,41 - 6,31 (m, 1H), 6,20 - 6,03 (m, 2H), 5,67 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,40 - 1,65 (m, 10H).

Ejemplo 506: *N*-((1*R*,2*S*)-2-((E)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-ilo)acrilamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.

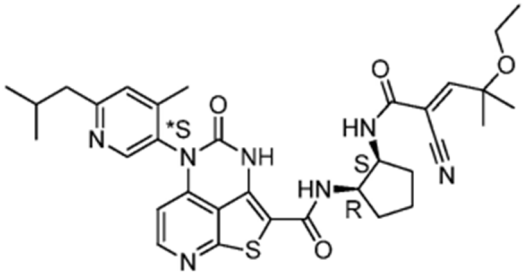


Paso A: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-Cianoacetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 298, producto del Paso A, 500 mg, 0,998 mmol), 2,5-dioxopirrolidina-1-ilo 2-cianoacetato (273 mg, 1,50 mmol), trietilamina (202 mg, 2,00 mmol) y DCM (20 ml) se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto del título (359 mg, rendimiento del 67,7%) como un sólido amarillo claro. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{29}N_7O_3S$, 531,63; m/z encontrado, 532,3 $[M+H]^+$.

Paso B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-ilo)acrilamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. Una solución de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-cianoacetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-

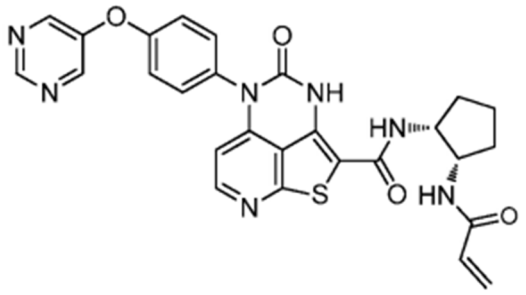
triazaacenaftileno-2-carboxamida (120 mg, 0,226 mmol), 3-metiloxetano-3-carbaldehído (68 mg, 0,68 mmol), piperidina (0,3 mL), ácido acético (0,1 ml), tamices moleculares 4A (0,5 g) y dioxano (5 ml) se agitó a reflujo durante 1 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar el compuesto del título (99 mg, rendimiento del 71%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}N_7O_4S$, 613,73; m/z encontrado, 614,3 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42-8,36 (m, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,80-4,57 (m, 2H), 4,53-4,32 (m, 4H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 3H), 2,19-2,03 (m, 3H), 2,01-1,75 (m, 3H), 1,71-1,54 (m, 4H), 1,03-0,94 (m, 6H).

Ejemplo 507: *N*-((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-Ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



A una solución de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-cianoacetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida (Ejemplo 506, producto del Paso A, 250 mg, 0,470 mmol), 2-etoxi-2-metilpropanal (109 mg, 0,941 mmol), y se añadió piperidina (150 ml) y se calentó a reflujo ácido durante 1 hora a ácido acético (50 µl) en dioxano (5 ml). La reacción se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 23% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD): d 8,42 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 3H), 1,97-1,73 (m, 3H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,09 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,01-0,96 (m, 6H).

Ejemplo 508: *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida.



Paso A. Ácido 4-oxo-5-(4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico. El compuesto del título se preparó de manera análoga a los Pasos A, C-F Intermedios 1, usando 5-bromopirimidina y 4-aminofenol en el Paso A.

Paso B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida. se disolvió carbamato de *terc*-butilo ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo) (Intermedio 36, producto del Paso A, 301 mg, 1,18 mmol) en CH_2Cl_2, se añadió MsOH (227,6 mg, 2,37 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas, luego el disolvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en DMF, se añadió al disolvente de ácido 4-oxo-5-(4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxílico (400 mg, 0,98 mmol) y HATU (488 mg, 1,28 mmol) y trietilamina en DMF, después de que LCMS muestre que la reacción se terminó, se vertió en agua, el sólido formado se filtró y se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM/EA/MeOH=2000/1000/20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. (310 mg, 58%). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrado, 542,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,06 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,35-8,26 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 6,31-6,19 (m, 1H), 6,15-6,04 (m, 2H), 5,61-5,50 (m, 1H), 4,35- 4,23 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,70-1,51 (m, 2H).

Ensayo de unión de BTK quinasa lanthascreen: Un ensayo de unión de BTK quinasa lanthascreen monitorea la unión del compuesto al dominio de quinasa BTK no fosforilada (UP-BTK), compitiendo con un marcador marcado con fluorescencia. UP-BTK, que consiste en el dominio quinasa de la proteína BTK no fosforilada (389-659aa), se produjo

en un sistema de expresión de células de baculovirus/insecto. En una placa de 384 pocillos, se incubaron 2 ng de BTK humana marcada con GST (389-659aa) con compuesto, 50 nM de Trazador 236 y anticuerpo anti-GST 2 nM durante 60 minutos usando un ensayo Lanthascreen™ optimizado. Después de 60 minutos, las placas se leyeron a 340 nM y 615/665 nM en un Infinite F500 (Tecan). Los datos se analizaron usando Xlfit™ versión 5,3 de ID Business Solutions (Guildford), complemento de Microsoft Excel. pCI_{50} se refiere al logaritmo negativo de la CI_{50} en molar.

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
1	N-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,61
2	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,36
3	N-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,42
4	N-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,73
5	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,69
6	N-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,48
7	N-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,31
8	N-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,95
9	N-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,41
10	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,35
11	N-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,24
12	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,03
13	N-((1*R*,4*R*)-4-Acrilamdociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,94
14	N-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilaimno)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8- triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,30
15	N-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,21
16	N-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,14
17	N-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8- triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,92
18	N-((1*R*,4*R*)-4-metoxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,99
19	N-((1*S*,4*S*)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilato)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxatmida;	6,63
20	N-((1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,02
21	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8- triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,85
22	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,13
23	N-((1*S*,4*S*)-4-Cianamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,77
24	N-((1*R*,3*S*)-3-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-thia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,59
25	N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,66
26	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,69

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
27	N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,96
28	N-ciclopentilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,67
29	N-((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8- triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,81
30	N-((1*R*,3*S*,5*R*,7*S*)-3-Hidroxiadamantan-1-ilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,36
31	5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-(2-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,66
32	N-((1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,12
33	N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,98
34	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionatmdociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,91
35	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionatmdociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,87
36	N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,72
37	N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,68
38	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,68
39	N-((1*S*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,51
40	N-((1*S*,2*S*)-2-Acetatmdociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-tri-azaacecenacetileno-2-carboxamida;	6,40
41	N-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,37
42	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*R*)-2-propionatmdociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,24
43	N-((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8- triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,23
44	N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenacetileno-2-carboxamida;	6,17
45	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*S*)-2-propionatmdociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,14
46	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*S*)-2-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,14
47	N-((1*R*,2*R*)-2-Acetatmdociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,12
48	N-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,12
49	N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,12
50	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,07
51	N-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,01
52	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,01
53	N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,95
54	N-((1*S*,2*S*)-2-Formamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,90
55	N-((1*S*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,88

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
56	N-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,77
57	N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,65
58	N-((1*S*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,51
59	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,46
60	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,2*S*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,40
61	N-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,36
62	N-((1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,29
63	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(4-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,85
64	N-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,28
65	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,20
66	N-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,56
67	N-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,41
68	N-((1*S*,3*R*)-3-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,78
69	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,73
70	N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,69
71	N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,38
72	5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,02
73	N-((1*S*,3*R*)-3-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,00
74	N-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,07
75	N-((1*S*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,30
76	N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,88
77	N-((1*S*,4*S*)-4-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxatmida;	6,61
78	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,4*S*)-4-((E)-4-(metilamno)but-2-enatmido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxatmida;	6,55
79	N-((1*S*,4*S*)-4-((E)-4-Aminobut-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,47
80	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,42
81	N-Ciclopentilo-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,03
82	N-Ciclopentilo-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,35
83	N-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclohexi)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,60

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
84	N-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,21
85	N-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,67
86	N-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,64
87	5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,87
88	N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,89
91	N-((1*R*,2*R*)-(2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,31
92	5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,91
93	5-(*R)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-(1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,99
94	N-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,59
95	N-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo-4-oxo-4,5-dihihdro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,14
96	N-(rac-(1,3-cis)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,11
97	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,70
98	N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,10
99	N-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,03
100	N-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,86
101	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,95
102	N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,50
103	5-(*S)(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenacenaftileno-2-carboxamida;	7,40
104	N-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,37
105	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,11
106	5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,06
107	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,25
108	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,56
109	N-((1R*S*,3R*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,85
110	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,23
111	N-((1*R*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,68
112	5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,04
113	N-((1*R*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,88

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
114	N-((1R-2R)-2-(2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,81
115	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,57
116	N-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,30
117	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilatociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,80
118	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,12
119	N-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,61
120	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,54
121	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,57
122	5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(1R.2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,18
123	N-((1*S*,2*S*)-2-(2-Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,07
124	N-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,71
125	5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,11
126	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,13
127	N-((1*S*,2*R*)-2-Acrilatociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,56
128	N-((1*R*,2*S*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,10
129	N-((1*R*,2*S*)-2-(2-(Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,39
130	N-((1*S*,2*S*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,17
131	N-((1*R*,2*S*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,40
132	N-((1*R*,2*S*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,27
133	5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,13
134	N-((1*S*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,76
135	N-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,82
136	N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,52
137	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,49
138	N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,49
139	N-((1*R*,3*R*)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,23
140	N-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,15
141	5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,01

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
142	N-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,87
143	N-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,75
144	5-([1,'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,69
145	N-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,69
146	N-(*trans*-(1*R*,4*R*)-4-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,66
147	trans-N-((1R*S*,3R*S*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,63
148	N-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,47
149	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,45
150	terc-butilo ((1*R*,3*S*)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato	6,40
151	terc-butilo trans-((1*R*,4*R*)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato;	6,33
152	N-((1-Hidroxiciclohexilo)metilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,25
153	N-((1*S*,3*R*)-3-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,44
154	N-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,36
155	N-((1*S*,2*R*)-2-(2-Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,35
156	5-(*S)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,26
157	N-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,19
158	N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,11
159	4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
160	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
161	5-(4-Isopropoxi-2-metilfenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
162	N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
163	terc-Butilo ((1*S*,4*S*)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato;	5,43
164	N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,19
165	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,30
166	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,13
167	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,34
168	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,10
169	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,26
170	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,02

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
171	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,19
172	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,35
173	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,02
174	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,28
175	N-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopencia)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,05
176	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,78
177	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,49
178	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,28
179	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,37
180	N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,94
181	N-((1*R*,3*R*)-3-aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,33
182	N-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,66
183	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,58
184	N-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,55
185	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,56
186	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,62
187	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,30
188	N-((1R*S*,3R*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,11
189	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenilpiridina-2-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,23
190	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,10
191	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,95
192	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilpiridina-3-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,92
193	5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,09
194	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,89
195	N-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,55
196	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,12
197	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,48
198	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,98
199	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,13

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
200	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,18
201	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,32
202	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,90
203	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,06
204	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(**S*)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,03
205	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,62
206	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,33
207	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,53
208	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
209	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,31
210	N-((1*R*,2*S*)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,19
211	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,92
212	N-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,49
213	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,30
214	N-((1R*S*,3R*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,85
215	N-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,13
216	N-((1R*S*,3R*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,44
217	N-((1*R*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,44
218	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,76
219	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,94
220	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,16
221	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(**S*)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,29
222	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,91
223	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,81
224	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,46
225	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,66
226	N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,85
227	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,76
228	N-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,34

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
229	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,29
230	N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,24
231	N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,56
232	N-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,05
233	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8--triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,85
234	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,76
235	N-((1*R*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,44
236	N-((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,00
237	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,56
238	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,95
239	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,47
240	N-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,72
241	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,26
242	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,04
243	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,85
244	N-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,66
245	N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,73
246	5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,84
247	N-((1S,3S)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,66
248	5-(3-Cloro-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,3*R*)-3-((E)-4-(dimetilamno)but-2-enamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,98
249	5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,90
250	5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,3*S*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,75
251	N-((1*R*,3*S*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,71
252	N-((1*R*,3*S*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,63
253	N-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,63
254	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,55
255	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,51
256	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,48

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
257	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,47
258	N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
259	N-((1S,3S)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,45
260	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,45
261	N-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,42
262	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,39
263	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,38
264	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,26
265	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,24
266	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,21
267	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenilpiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,21
268	N-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,20
269	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,00
270	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
271	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(4-isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
272	N-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
273	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
274	N-((1S,S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
275	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
276	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
277	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
278	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilopiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
279	N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
280	N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
281	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
282	N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
283	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
284	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilopiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
285	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
286	N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
287	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
288	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
289	cis racémico N-((1R*S*,3R*S*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,77
290	trans racémico N-((1R*S*,3R*S*)-3-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,65
291	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,60
292	N-((1RS,2RS)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,38
295	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,39
296	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenacetileno-2-carboxamida;	8,39
297	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,53
298	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,09
299	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,19
300	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(*5)-(4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,27
301	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,97
302	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipiridina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,23
303	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,40
304	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,48
305	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,84
306	N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,04
307	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,58
308	N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,78
309	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,91
310	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,04
311	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,57
312	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,01
313	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,83
314	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenacetileno-2-carboxamida;	7,14
315	N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,50
316	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,33

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
317	5-([2,3'-bipiridina]-4-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,74
318	N-((1**R*,2**S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,46
319	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,21
320	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilopiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,23
321	N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,71
322	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,81
323	N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,13
324	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,90
325	5-([2,2'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,07
326	5-([2,3'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,72
327	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,98
328	N-((1*R,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,58
329	N-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,85
330	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,69
331	N-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,66
332	N-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,60
333	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,50
334	N-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,81
335	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,38
336	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,01
337	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,42
338	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,39
339	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,28
340	N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,26
341	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,23
342	5-([2,2'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,12
343	5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,11
344	N-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,11
345	N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,09

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
346	5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,07
347	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaacenaftileno-2-carboxamida;	6,06
348	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaacenaftileno-2-carboxamida;	6,00
349	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilopiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
350	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
351	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
352	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
353	5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
354	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	
355	N-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,61
356	N-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
357	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,98
358	N-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,44
359	N-((1*R*,3*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,05
360	N-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,26
361	5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,3*S*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,94
362	N-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
363	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,31
364	5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
365	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,93
366	N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,07
367	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,54
368	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,13
369	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,06
370	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,79
371	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,23
372	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,93

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
373	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,25
374	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentía)-5-(**S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,82
375	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,92
376	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-ciclobutylpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,81
377	N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,83
378	N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,39
379	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-ciclobutilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,80
380	5-(*S)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,20
381	5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,75
382	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,68
383	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(((S)-tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,45
384	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,54
385	5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,3*S*)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,98
386	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,09
387	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,16
388	5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,64
389	N-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,30
390	5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,04
391	N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,86
392	N-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,34
393	N-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,74
394	N-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,70
395	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,66
396	N-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,66
397	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopencia)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,62
398	4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacecenaftileno-2-carboxamida;	6,56
399	5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamnidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,51

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
400	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,46
401	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,39
402	5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamnidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,38
403	N-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,26
404	N-((1R-2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,21
405	N-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacecenatileno-2-carboxamida;	6,16
406	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,13
407	N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,05
408	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
409	5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamnidociclopentilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
410	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
411	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
412	5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
413	N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
414	N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
415	N-((1S,3S)-3-aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
416	5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
417	(S)-5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-2-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona;	5,89
418	(S)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)propionamida;	5,80
419	(S)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acetamida;	5,79
420	(S)-2-(3-Aminopirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona;	5,73
421	(S)-2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona;	5,66
422	N-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,72
423	5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1*R*,3*R*)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,75
424	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,76
425	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,67
426	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,20

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
427	N-((1*R*,3*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,88
428	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,67
429	N-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
430	N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,17
431	N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,68
432	N-((1*R*,4*R*)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,45
433	(S)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilato;	7,01
434	(R)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilato;	6,29
435	(R,E)-2-Ciano-3-ciclopropilo-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida;	6,15
436	(S,E)-2-Ciano-3-ciclopropilo-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida;	6,09
437	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,38
438	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	8,02
439	N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,53
440	N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,07
441	N-((1*R*,2*R*)-2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,01
442	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,84
443	5-(*S)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,74
444	N-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,73
445	N-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,73
446	N-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,72
447	N-((1*R*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,67
448	5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,66
449	N-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,51
450	N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,47
451	N-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,40
452	N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentilo)-5-(**S*)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,38
453	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,32
454	N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,21

(Continuación)

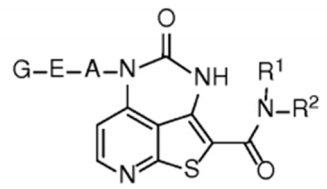
Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
455	N-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentilo)-5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
456	N-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
457	N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	5,81
458	N-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,53
459	N-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,13
460	5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-N-ciclohexilo-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,78
461	N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-ilo)ciclopropanocarboxamida;	6,46
462	N-Ciclohexilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,33
463	N-Ciclohexilo-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,22
464	N1-((E)-4-(((1*S*,2*R*)-2-(5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)-N_5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-ilo)-4,7,10 trioxa-14-azanonadecilo)glutaramida;	6,64
465	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,25
466	N-((1*R*,2*S*)-2-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentilo)-5-(**S*)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,63
467	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	<6
468	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,52
476	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,20
477	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6'-metilo-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridina]-5'-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,85
478	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,64
479	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,54
480	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,59
481	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,33
482	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,79
483	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,49
484	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(pirimidina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,93
485	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(pirimidina-5-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,59
486	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,39
487	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,87
488	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,62

(Continuación)

Nº Ej	Nombre de compuesto	BTK_I_ Unión pCI50
489	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,03
490	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,40
491	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,43
492	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,66
493	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,32
494	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,37
495	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	6,63
508	N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,48

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

en donde

R^1 es H;
R^2 se selecciona del grupo que consiste en: CH_2-ciclohexilo, en donde el ciclohexilo está opcionalmente sustituido con OH; 3-hidroxiadamantan-1-ilo; y C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: OH, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6} alquilo,
CN, NR^6R^7, NR^8-C(O)H, NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-6} haloalquilo, NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH, NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7 y NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5); en donde
R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, CN, halógeno, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} alquilo;
R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:
H; C_{0-6} alq-NR^6R^7; C_{1-6} alq-O-C_{1-6} alquilo; C_{3-6} cicloalquilo; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo; y -enlazador-PEG-biotina;
R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:
H, C_{1-6} alquilo, C(O)H y CN; y
R^8 es H;
o R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo opcionalmente sustituido con NR^6 y R^7, en donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-6} alquilo; NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo; y NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5), en donde R^3 es H o CN; R^4 es H; y R^5 es H o ciclopropilo;
A se selecciona del grupo que consiste en: piridilo; fenilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridina-2(1H)-ona; y piridazinilo; en donde el A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo y OC_{1-6} alquilo;
E se selecciona del grupo que consiste en: O, un enlace y CH_2;
G se selecciona del grupo que consiste en: H; halógeno; C_{1-6} calquilo; C_{1-6} haloalquilo; NH(C_{1-6} alquilo); C_{3-6} cicloalquilo; fenilo; pirimidinilo; piridilo; piridazinilo; piridina-2(1H)-ona; heterocicloalquilo que contiene un heteroátomo de oxígeno; y fenilo-CH_2-O-fenilo, en donde -O-fenilo está sustituido con CN; en donde el fenilo; piridilo; piridazinilo; y piridina-2(1H)-ona está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6} haloalquilo y OC_{1-6} alquilo; y estereoisómeros y variantes isotópicas de los mismos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es ciclopentilo, y/o
en donde R^2 está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, y/o
en donde R^2 está sustituido con OH, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6} alquilo, o CN, o (i)
en donde R^2 está sustituido con NR^8-C(O)H, NR^8-C(O)-C_{1-6} alquilo, NR^8-C(O)-C_{1-6} haloalquilo, NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-CN, NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-OH, NR^8-C(O)-O-C_{1-6} alquilo, o NR^8-C(O)-C_{1-6} alq-NR^6R^7, o (ii) en donde R^2 se sustituye con NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5).

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde (i) R^3 es H, (ii) R^3 es CN o (iii) R^3 es F o Cl.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde uno de R^4 y R^5 es H, y/o
en donde R^4 es H y R^5 es H.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A es fenilo, o en donde A es piridilo, o en donde A es pirimidinilo, o en donde A es pirazinilo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde A está sustituido con C_{1-6} alquilo.

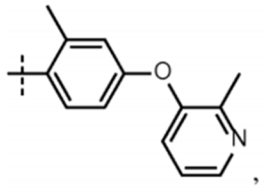
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde E es O, o en donde E es un enlace.

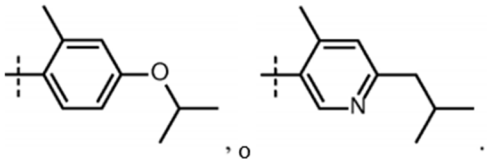
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde G es C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, o

C, cicloalquilo, o en donde G es C_{1-6} alquilo o Cs.cicloalquilo, o en donde G es NH(C_{1-6} alquilo), o en donde G es heterocicloalquilo que contiene un heteroátomo de oxígeno, o en donde G es fenilo, o en donde G es piridilo, o en donde G es pirimidinilo o piridazinilo, o en donde G es fenilo-CH_2-O-fenilo, en donde -O-fenilo está sustituido con CN.

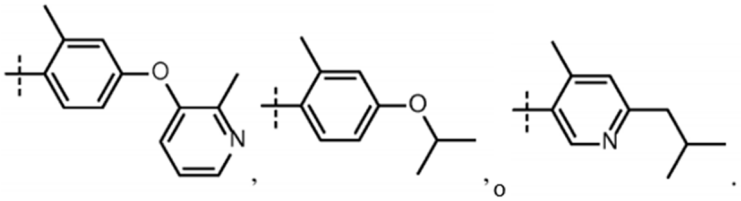
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde G está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, y/o en donde G está sustituido con C_{1-6} alquilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A-E-G es





11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es H; R^2 es ciclopentilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes en donde uno de los sustituyentes es NR^8-C(O)-$C(R^3)=CR^4(R^5)$, en donde R^3, R^4 y R^5 son cada uno H; A es fenilo o piridilo, en donde el fenilo o piridilo está sustituido con CH_3; E es O o un enlace; y G es fenilo o C_{1-6} alquilo, opcionalmente: (i) en donde R^2 está sustituido con 1 sustituyente que es NR^8-C(O)-$C(R^3)=CR^4(R^5)$; o (ii) en donde A-E-G es



12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Acrilamdociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(Dimetilaimno)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilato)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2 carboxatmida;
N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8- triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Cianamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-thia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-ciclopentilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S,5R,7S)-3-Hidroxiadamantan-1-ilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-(2-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionatmdociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionatmdociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acetatmdociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-tri-azaacecenacetileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionatmdociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenacetileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionatmdociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetatmdociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-

carboxamida;
N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,2R)-2-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Formamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(4-(metilamino)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-(Dimetilamino)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-((F)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2 carboxatmida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,4S)-4-((F)-4-(metilamno)but-2-enatmido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2 carboxatmida;
N-((1S,4S)-4-((F)-4-Aminobut-2-enamido)ciclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-

carboxamida;
N-Ciclopentilo-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-Ciclopentilo-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexi)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-(2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*R)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-(1S,4S)-4-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo-4-oxo-4,5-dihihdro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R-2R)-2-(2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilatociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-

carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-(1R.2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-(2-Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Acrilatociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(2-(Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1R,2S)-2-aminociclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([1,'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-(trans-(1R,4R)-4-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
trans-N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
terc-butilo ((1R,3S)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)carbamato
terc-butilo trans-((1R,4R)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato;
N-((1-Hidroxiciclohexilo)metilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-(2-Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(4-Isopropoxi-2-metilfenilo)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
terc-Butilo ((1S,4S)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclohexilo)carbamato;
N-((1S,3R)-3-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopencia)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Aminociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-

2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenilpiridina-2-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(3-cloro-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilpiridina-3-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3 ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8--triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-isopropoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(3-Cloro-4-fenoxifenilo)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(dimetilamno)but-2-enamido)ciclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([1,1'-Bifenilo]-3-ilo)-N-((1R,2S)-2-aminociclopentilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenilpiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(4-isopropoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilopiridazina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilopiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilopiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
cis racémico N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
trans racémico N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,2RS)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentilo)-5-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenacetileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(*5)-(4-(piridina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipiridina-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipyrimidin-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexi)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenacetileno-2-carboxamida;
N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([2,3'-bipiridina]-4-ilo)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,2*S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilopiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-

carboxamida;
N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-3-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([2,2'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([2,3'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(3-(piridina-2-ilo)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*S)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-isopropilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-([2,2'-Bipiridina]-4-ilo)-N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R-(2-metilo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenilopiridazina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentía)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-ciclobutylpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-ciclobutilpiridina-4-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(((S)-tetrahidrofurano-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-

3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dhidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopencia)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacecenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamnidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamnidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R-2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacecenatileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamnidociclopentilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentilo-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3S)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
(S)-5-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-2-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona;
(S)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo) propionamida;
(S)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acetamida;

(S)-2-(3-Aminopirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona;
(S)-2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-4(5H)-ona;
N-((1R,3R)-3-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(4-Metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclohexilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-(piridazina-3-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,3R)-3-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-fenoxipiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
(S)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo) acrilato;
(R)-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo) acrilato;
(R,E)-2-Ciano-3-ciclopropilo-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida;
(S,E)-2-Ciano-3-ciclopropilo-N-(1-(5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carbonilo)pirrolidina-3-ilo)acrilamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Acetamidociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Aminociclohexilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Aminociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentilo)-5-(3-isopropilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentilo)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Aminociclohexilo)-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-N-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metilo)fenoxi)-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-ilo)ciclopropanocarboxamida;
N-Ciclohexilo-5-(2-metilo-4-fenoxifenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-Ciclohexilo-4-oxo-5-(4-fenoxifenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-ilo)-4,7,10 trioxa-14-azanonadecilo)glutaramida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(pirimidina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-6-oxo-1-(piridazina-3-ilo)-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-metilo-6-oxo-1-(piridazina-3-ilo)-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(2-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridazina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridazina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6'-metilo-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridina]-5'-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(pirimidina-2-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(pirimidina-5-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridina-2-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(4-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-(piridina-3-iloxi)piridina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(pirimidina-5-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(5-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-2-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-(piridina-3-iloxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(2-metilo-6-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)piridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-((6-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-(pirimidina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(2-metilo-4-(piridina-2-iloxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-ilo)acrilamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamido)ciclopentilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno 2-carboxamida;
N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentilo)amino)-4-oxobut-2-en-1-ilo)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-ilo)-4,7,10 trioxa-14-azanonadecilo)glutaramida; y
N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(4-(pirimidina-5-iloxi)fenilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida; y
variantes isotópicas y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de acuerdo con la realización 1, seleccionado del grupo que consiste en:

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(2-fenilpiridina-4-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridina-3-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(4-metilo-2-fenoxipirimidina-5-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidina-2-ilo)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexilo)-5-(*S)-(6-isobutilo-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida; y
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(*S)-(2-metilo-4-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)fenilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-

3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida; y
variantes isotópicas y sus sales farmacéuticamente aceptables

14. N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentilo)-5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridina-3-ilo)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida

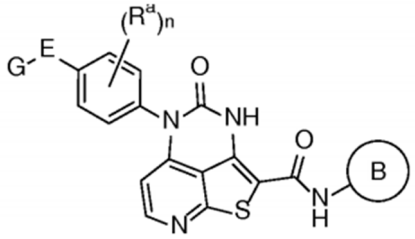
15. Una composición farmacéutica que comprende: una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para uso en un método de tratamiento de un sujeto que sufre o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de tirosina quinasa de Bruton, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en:

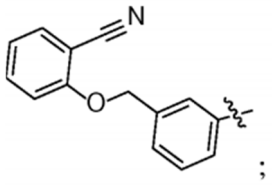
(i) un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en donde el cáncer es linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia o mieloma múltiple; o
(ii) un método para tratar el lupus eritematoso sistémico en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
(iii) un método para tratar un trastorno de pénfigo o un trastorno de penfigoide en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
(iv) un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de la reivindicación 1: (i) que tiene la estructura de Fórmula (IIa), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

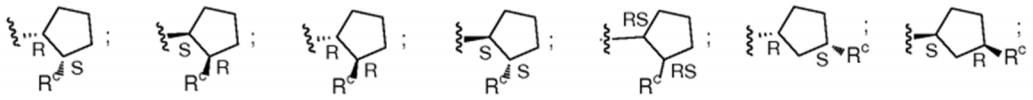


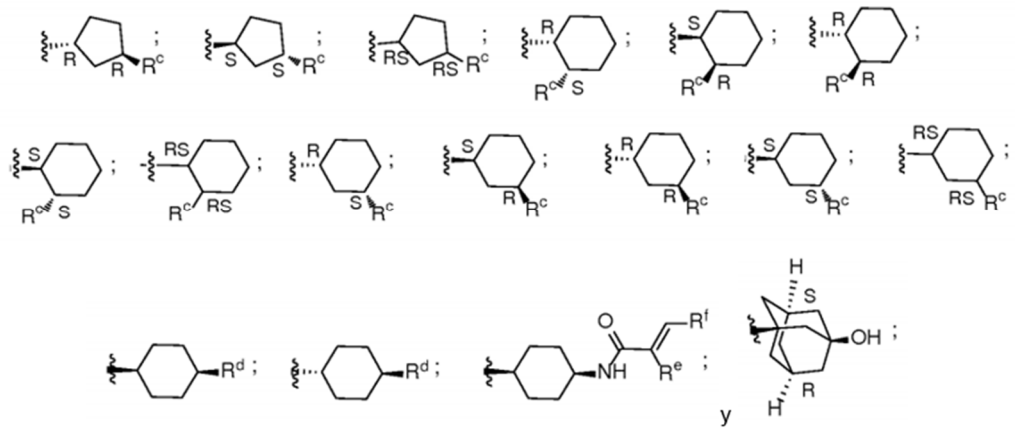
(IIa)

en donde
R^a se selecciona del grupo que consiste en: H, Cl y CH_3;
N es 0 o 1;
E es O;
G se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo, fenilo, piridilo, piridilo sustituido con CH_3, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, y;



El anillo B se selecciona del grupo que consiste en:





y

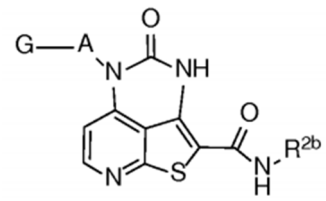
R^c se selecciona del grupo que consiste en: OH, OCH_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2$-*terc*-butilo), $NH(C=O)C_{1-3}$ alquilo, $NH(C=O)CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, y $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: OH, OCH_3, CN, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2$-*terc*-butilo), $NH(C=O)C_{1-3}$ alquilo y $NH(C=O)CH=CH_2$;

R^e es H o CN; y

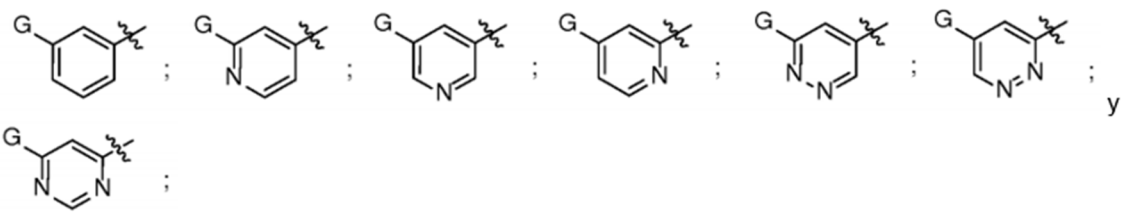
R^f se selecciona del grupo que consiste en: CH_2NH_2, $CH_2NH(CH_3)$, $CH_2N(CH_3)_2$ y ciclopropilo; o

(ii) que tiene la estructura de Fórmula (IIb) y sales farmacéuticamente aceptables d ela misma,



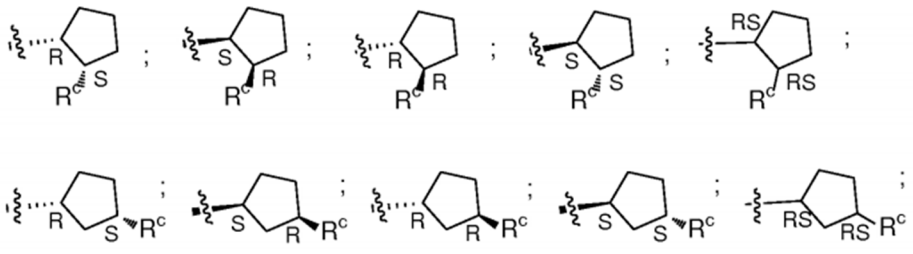
(IIb)

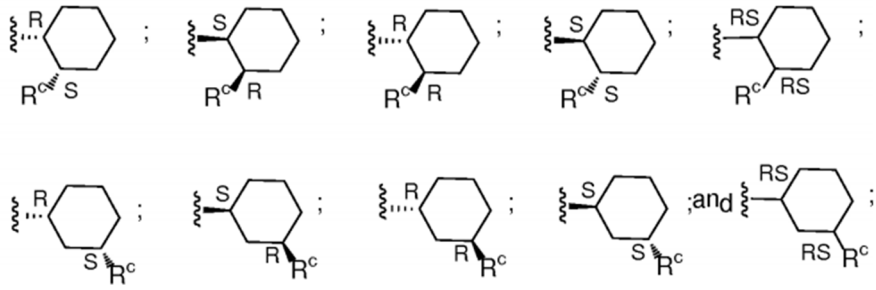
en donde
G-A se selecciona del grupo que consiste en:



G se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y piridilo

R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en:

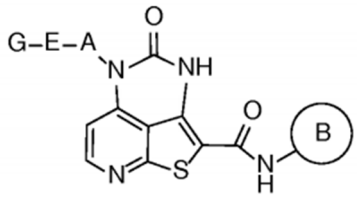




y

R^c se selecciona del grupo que consiste en: OH, OCH_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2$-*terc*-butilo), $NH(C=O)C_{1-3}$ alquilo, $NH(C=O)CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ y $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$; o

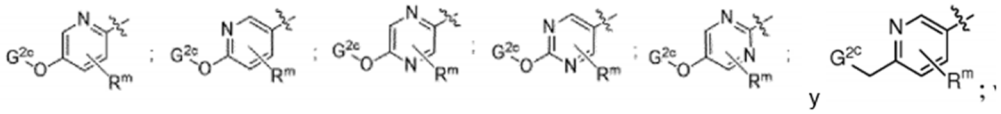
(iii) que tiene la estructura de Fórmula (IIc), y estereoisómeros, variantes isotópicas, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



(IIc)

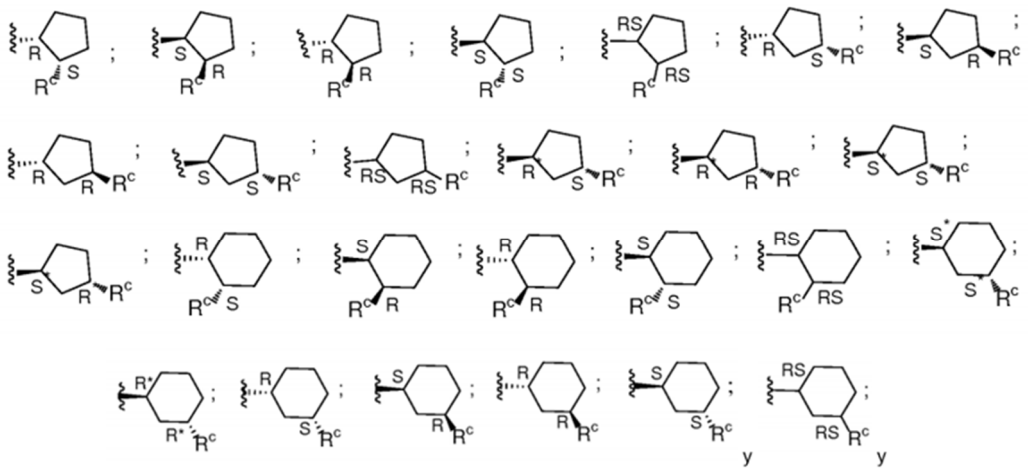
en donde

G-E-A se selecciona del grupo que consiste en:



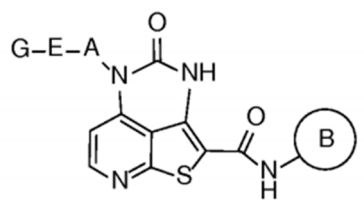
en donde G^{2c} se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo, fenilo, pirimidinilo, piridilo, piridilo sustituido con CH_3 y C_{3-6} cicloalquilo; y R^m es H o CH_3;

El anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



R^c se selecciona del grupo que consiste en: OH, OCH_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2$-*terc*-butilo), $NH(C=O)C_{1-3}$ alquilo, $NH(C=O)CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ y $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$.

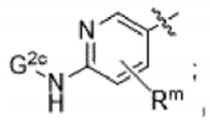
19. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IIc) y estereoisómeros, variantes isotópicas, y sus sales farmacéuticamente aceptables,



(IIc)

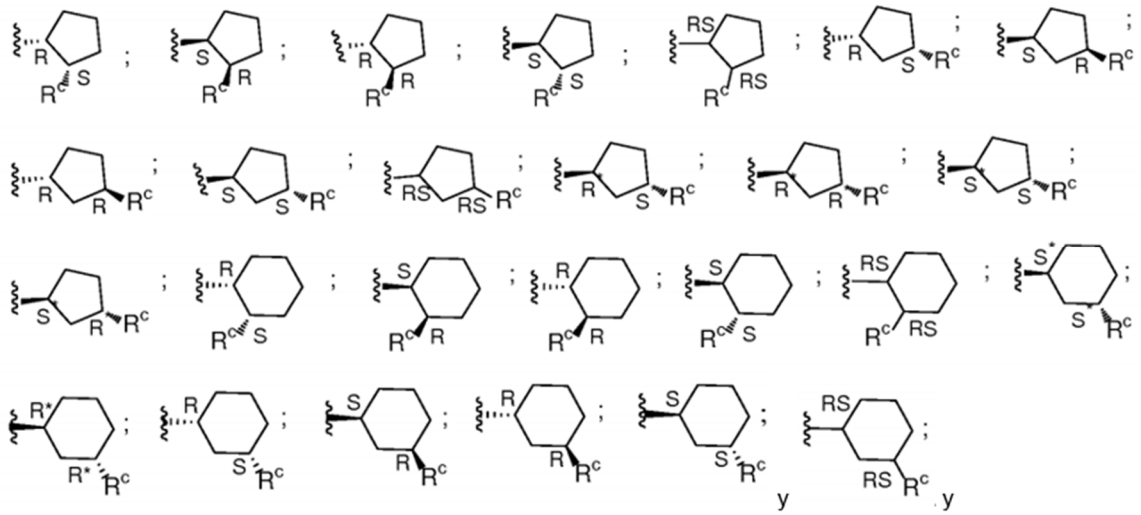
en donde

G-E-A es:



donde G^{2c} se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo, fenilo, pirimidinilo, piridilo, piridilo sustituido con CH_3 y C_{3-6} cicloalquilo; y R^m es H o CH_3;

El anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



R^c se selecciona del grupo que consiste en: OH, OCH_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2$-*terc*-butilo), $NH(C=O)C_{1-3}$ alquilo, $NH(C=O)CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, y $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$.