(11) Número de Publicação: **PT 2646448 T**

(51) Classificação Internacional:
***C07F 9/40*** (2017.01) ***A61K 31/497*** (2017.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2011.11.29**

(30) Prioridade(s): **2010.11.29 US 417601 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.10.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.08.30**
**193/2017**

(73) Titular(es):
**OSI PHARMACEUTICALS, LLC**
**1 ASTELLAS WAY NORTHBROOK, IL 60062 US**

(72) Inventor(es):

| | |
|---|---|
| **KAM W. SIU** | **US** |
| **ANDREW P. CREW** | **US** |
| **HANQING DONG** | **US** |
| **CATERINA FERRARO** | **US** |
| **DAN SHERMAN** | **US** |

(74) Mandatário:
**JOÃO PEREIRA DA CRUZ**
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE CINASES**

(57) Resumo:
COMPOSTOS DA FÓRMULA (I): EM QUE AS VARIÁVEIS SÃO AQUI DEFINIDAS, E SEUS SAIS ACEITÁVEIS EM TERMOS FARMACÊUTICOS, SÍNTESE, INTERMEDIÁRIOS, FORMULAÇÕES E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DOENÇA COM OS MESMOS, INCLUINDO CANCROS PARA OS QUAIS A INIBIÇÃO DE FAK É BENÉFICA.

# RESUMO

## " INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE CINASES"

Compostos da Fórmula (I): em que as variáveis são aqui definidas, e seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos, síntese, intermediários, formulações e métodos de tratamento de doença com os mesmos, incluindo cancros para os quais a inibição de FAK é benéfica.

# DESCRIÇÃO

## "INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE CINASES"

### CAMPO E ANTECEDENTES

A presente invenção diz respeito, em grande parte, a tratamento do cancro, terapias dirigidas, inibidores de tirosina cinases, determinados compostos químicos, síntese química, composições e métodos de tratamento, *e.g.*, de tumores e outros cancros com os compostos, incluindo condições em que FAK desempenha um papel importante ou em que a inibição de FAK pode ser benéfica.

A cinase de adesão focal (FAK) é uma tirosina cinase citoplasmática que desempenha um papel importante na transdução do sinal transmitido por integrinas, uma família de receptores heterodiméricos para adesão celular. FAK e integrinas estão colocalizadas em estruturas perimembranares designadas placas de adesão.

A sinalização de FAK através de ERK, PI3K e p130cas é importante na proliferação, sobrevivência e migração de células cancerosas. A produção excessiva de pFAK e/ou FAK tem sido descrita em muitos tumores de

cancros. Um aumento na proliferação das células tumorais *in vivo* tem sido observado após indução da expressão de FAK em células de astrocitoma humano. Cari *et al.*, J. Cell Sci., 109:1787-94 (1996). FAK é expressa em excesso em cancros da próstata, mama, tiróide, cólon, melanoma, cérebro e pulmão, o nível da expressão de FAK estando directamente correlacionado com tumores que apresentam o fenótipo mais agressivo. Weiner *et al.*, Lancet, 342(8878):1024-25 (1993); Owens *et al.*, Cancer Res., 55:2752-55 (1995); Maung *et al.*, Oncogene, 18:6824-28 (1999); Wang *et al.*, J. Cell Sci., 113:4221-30 (2000). FAK é altamente activa em tumores epiteliais e mesenquimatosos humanos tais como melanoma, linfoma e mieloma múltiplo. O aumento de FAK está correlacionado com aumento da invasividade e aumento da capacidade do cancro metastizar.

A inibição da sinalização de FAK *in vitro* induz paragem do crescimento celular, reduz a motilidade e pode causar a morte celular. Foi demonstrado que KD-FAK e DN-FAK inibem o crescimento de tumores *in vivo*. FAK também é conhecida como PTK2.

Em hepatócitos, TGFβ induz uma activação de FAK dependente de Src; e existe evidência que a sinalização de FAK é necessária para a regulação positiva da transcrição dos marcadores mesenquimatosos e marcadores de invasividade e para a deslocalização da caderina E ligada a membranas. Exp. Cell Res., 314, 143-52 (2008).

Uma série de publicações e documentos descrevem compostos referidos como possuindo actividade inibidora de FAK ou de outras cinases, *e.g.* Cancer Res., 68(6), 1935-1944 (2008), US Appl. No. 12/791047 (June 1, 2010), US6649608, US6878697, US7109335, US7109337, US7122670, US7230098, US7351712, US7514446, US7521457, US2004/0220177, US2005/0124637, US2005/0203114, US2005/0256144, US2005/0256145, US2006/0252748, US2007/0015207, US2007/0203161, US2008/0039447, US2008/0132504, US2008/0176881, US2008/0182840, US2008/0293708, US2009/0054395, US2009/0149438, US2009/0286778; WO2001/64655, WO2001/070741, WO02/096888, WO2006/021544, WO2007/021937, WO2008/051547, WO2008/094602, WO2008/094737, WO2008/129380, WO2009/020990, WO2009/071535, WO2009/105498, WO2009/143389, WO2010/028116.

Persiste a necessidade de novos inibidores de cinases, incluindo inibidores de FAK, tendo o potencial de atingir a aprovação clínica e regulamentar para o tratamento de doenças tais como cancro, entre outras.

WO 2010/028116 divulga vários compostos derivados macrocíclicos que são referidos como inibindo enzimas cinases de proteínas, juntamente com composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e métodos para a sua síntese. De acordo com WO 2010/028116, tais compostos têm utilidade no tratamento de doenças proliferativas resultantes de actividade cinase desregulada e/ou alterada tais como cancros, psoríase, infecções virais e

bacterianas, doenças inflamatórias e auto-imunes.

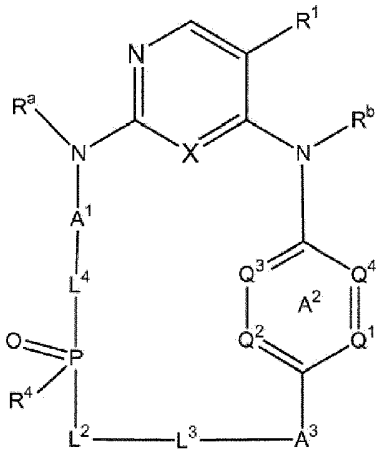
WO 2009/143389 também divulga vários compostos que são referidos como sendo úteis no tratamento de cancro (incluindo linfoma, tumores sólidos e leucemia entre outros cancros) incluindo, também entre outros, casos avançados e casos que são resistentes ou refractários a um ou mais de outros tratamentos.

WO 2009/132202 divulga compostos macrocíclicos e seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos ou sais de amónio quaternário dos mesmos, assim como as suas composições e métodos de uso, os quais são inibidores de JAK/ALK úteis no tratamento de doenças associadas a JAK/ALK incluindo, por exemplo, distúrbios inflamatórios e auto-imunes, assim como cancro.

WO 2009/105498 divulga compostos referidos como sendo úteis no tratamento de doenças associadas à expressão excessiva de FAK, incluindo doenças proliferativas.

**SUMÁRIO**

Nalguns aspectos, a presente invenção diz respeito a compostos da Fórmula I, como mostrada abaixo:



I

em que:

X é N ou CH;

$A^1$ é fenileno facultativamente substituído por halo, alifático $-C_{1-3}$ ou alifático $-OC_{1-3}$, qualquer um deles sendo facultativamente substituído por um ou mais halo ou $-OCF_3$;

$A^3$ é um anel heteroarilo de 5 membros seleccionado entre pirazolilo, triazolilo e pirrolilo;

$L^2$ é -O- ou uma ligação;

$L^3$ é alifático $C_{2-4}$ facultativamente substituído por um ou mais alifáticos $C_{1-6}$ ou carbocíclicos $C_{3-6}$;

$L^4$ é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$;

$Q^1$ a $Q^3$ são independentemente N ou $CR^2$;

$Q^4$ é $CR^3$;

$R^a$ e $R^b$ são independentemente H ou alifático $C_{1-3}$;

$R^1$ é seleccionado entre H, halo, -CN, alifático $C_{1-3}$ (facultativamente substituído por 1 a 3 halo), carbocíclico $C_{3-6}$, $-NO_2$, -N(alifático $C_{0-3}$)$_2$, $-SO_{0-2}$(alifático $C_{1-3}$), -C(O)O(alifático $C_{1-3}$), -C(O) alifático $C_{0-3}$ ou -C(O)N(alifático $C_{0-3}$)$_2$;

cada $R^2$ é independentemente H, halo, alifático $-OC_{1-3}$ ou alifático $-C_{1-3}$;

em que $R^2$ e $R^3$ são facultativamente considerados em conjunto para definir um cíclico $_{5-6}$, facultativamente substituído, fundido em $Q^1$ e $Q^4$ com o Anel $A^2$ e contendo um ou mais heteroátomos;

$R^3$ é seleccionado entre halo, $-OR^{12}$, $R^{12}$, cíclico $_{3-6}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{13}$, $-OSO_2(R^{13})$, $-SO_2(R^{13})$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O(R^{12})$, $-C(O)(R^{12})-O(R^{12})$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)$(cíclico $_{3-6}$) ou $-C(O)O$(cíclico $_{3-6}$); em que qualquer um dos anteriores é facultativamente substituído com um ou mais de halo, $-OH$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, alifático $-C_{1-6}$, alifático $-OC_{1-6}$, $-C=N-OH$, $-C=N-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{13}$ ou $-P(O)(OR^{10})_2$;

$R^4$ é OH, alifático $C_{1-4}$ ou alifático $-OC_{1-3}$;

$R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$ e $R^{13}$ são independentemente H, alifático $C_{1-6}$, ou carbocíclico $C_{3-6}$,

ou $R^{10}$ e $R^{11}$ ligados ao mesmo átomo podem ser considerados em conjunto com os átomos a que estão ligados para formar um anel contendo um ou mais heteroátomos

ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos.

Nalguns aspectos, os compostos da invenção são inibidores de cinases, incluindo FAK. Nalguns aspectos, os compostos da invenção são inibidores selectivos de FAK.

Nalguns aspectos, a invenção inclui métodos de tratamento de doença proliferativa, particularmente cancros, incluindo cancros mediados ou conduzidos, pelo menos em parte, por FAK ou para os quais a inibição de FAK

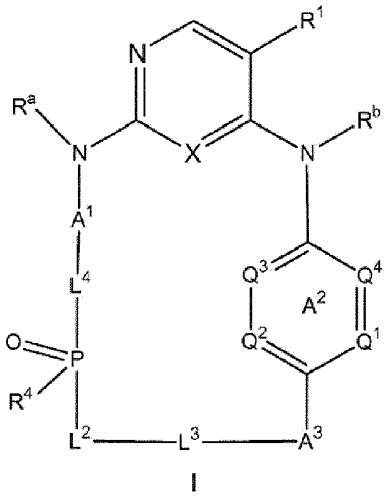
pode ser benéfica, só por si ou em regimes de combinação com outros agentes. Nalgumas realizações a expressão excessiva de FAK ou de pFAK pode estar implicada.

A invenção inclui os compostos e seus sais, quaisquer formas físicas dos mesmos, incluindo solvatos e hidratos, a preparação dos compostos, intermediários e composições farmacêuticas e formulações dos mesmos.

**DESCRIÇÃO DETALHADA**

COMPOSTOS

Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos e seus sais da Fórmula I, abaixo (Subgénero 1):



I

em que:

X é N ou CH;

$A^1$ é fenileno facultativamente substituído por halo, alifático $-C_{1-3}$ ou alifático $-OC_{1-3}$, qualquer um deles sendo facultativamente substituído por um ou mais halo ou $-OCF_3$;

$A^3$ é um anel heteroarilo de 5 membros seleccionado entre pirazolilo, triazolilo e pirrolilo;

$L^2$ é -O- ou uma ligação;

$L^3$ é alifático $C_{2-4}$ facultativamente substituído por um ou mais alifáticos $C_{1-6}$ ou carbocíclicos $C_{3-6}$;

$L^4$ é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$;

$Q^1$ a $Q^3$ são independentemente N ou $CR^2$;

$Q^4$ é $CR^3$;

$R^a$ e $R^b$ são independentemente H ou alifático $C_{1-3}$;

$R^1$ é seleccionado entre H, halo, -CN, alifático $C_{1-3}$ (facultativamente substituído por 1 a 3 halo), carbocíclico $C_{3-6}$, $-NO_2$, -N(alifático $C_{0-3}$)$_2$, -$SO_{0-2}$(alifático $C_{1-3}$), -C(O)O(alifático $C_{1-3}$), -C(O) alifático $C_{0-3}$ ou -C(O)N(alifático $C_{0-3}$)$_2$;

cada $R^2$ é independentemente H, halo, alifático $-OC_{1-3}$ ou alifático $-C_{1-3}$;

em que $R^2$ e $R^3$ são facultativamente considerados em conjunto para definir um cíclico $_{5-6}$, facultativamete substituído, fundido em $Q^1$ e $Q^4$ com o Anel $A^2$ e contendo um ou mais heteroátomos;

$R^3$ é seleccionado entre halo, $-OR^{12}$, $R^{12}$, cíclico $_{3-6}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{13}$, $-OSO_2(R^{13})$, $-SO_2(R^{13})$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O(R^{12})$, $-C(O)(R^{12})-O(R^{12})$, -C(O)$CF_3$, -C(O)(cíclico $_{3-6}$) ou -C(O)O(cíclico $_{3-6}$); em que qualquer um dos anteriores é facultativamente substituído com um ou mais de halo, -OH, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, alifático $-C_{1-6}$, alifático $-OC_{1-6}$, -C=N-OH, $-C=N-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{13}$ ou $-P(O)(OR^{10})_2$;

$R^4$ é OH, alifático $C_{1-4}$ ou alifático $-OC_{1-3}$;
$R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$ e $R^{13}$ são independentemente H, alifático $C_{1-6}$, ou carbocíclico $C_{3-6}$,
ou $R^{10}$ e $R^{11}$ ligados ao mesmo átomo podem ser considerados em conjunto com os átomos a que estão ligados para formar um anel contendo um ou mais heteroátomos.

Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos ou seus sais da Fórmula I e Subgénero 1, em que (Subgénero 2):
$R^1$ é seleccionado entre Cl, -CN, $-NO_2$ ou $-CF_3$.

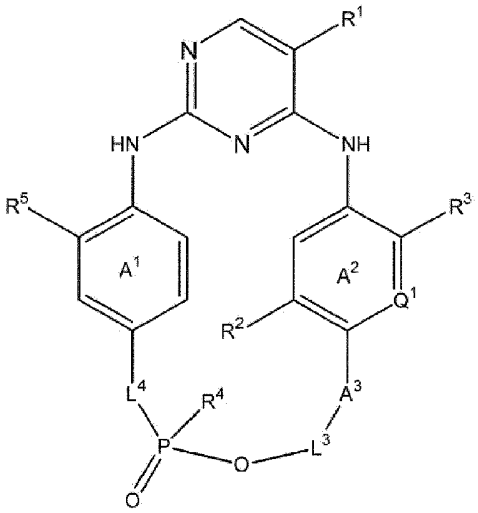
Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos ou seus sais da Fórmula I e Subgénero 1 ou 2, em que (Subgénero 3):
$R^1$ é $-CF_3$.

Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos ou seus sais da Fórmula I e Subgénero 1, em que (Subgénero 4):
$A^1$ é fenileno facultativamente substituído por halo, metilo, etilo ou metoxi;
$L^3$ é alifático $C_{3-4}$ facultativamente substituído por um ou mais alifáticos $C_{1-2}$;
$R^1$ é H, halo, $CF_3$ ou CN;
$R^3$ é H, alifático $C_{1-6}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$; $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ou $-NR^{10}R^{11}$;
$R^{10}$ e $R^{11}$ são independentemente alifático $C_{0-6}$, em que $R^{10}$ e $R^{11}$ de um determinado substituinte podem estar ligados em

qualquer um dos seus átomos para formar um anel contendo um ou mais heteroátomos;

ou, em alternativa, $R^3$ e $Q^1$ definem qualquer cíclico $_{5-6}$, facultativamente substituído, contendo um ou mais heteroátomos.

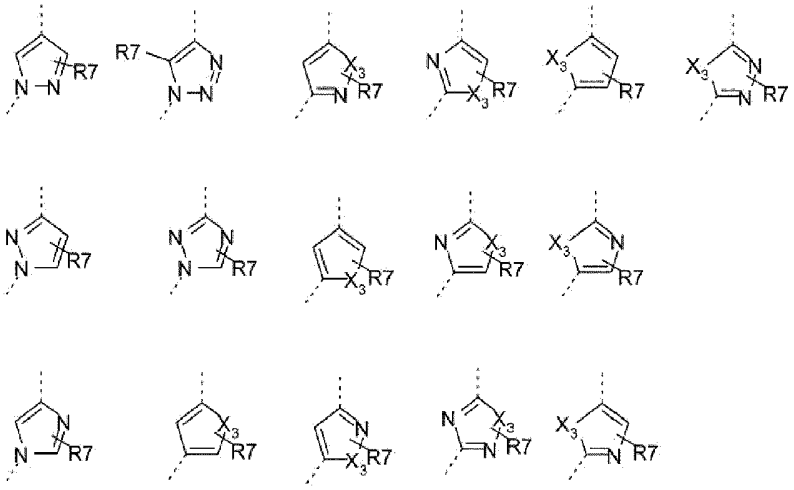
Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos ou seus sais da Fórmula I e Subgénero 1, tendo a Fórmula II abaixo (Subgénero 5):



II

em que:

$A^3$ é seleccionado entre um de:



em que a linha a tracejado superior é uma ligação a $A^2$ e a linha a tracejado inferior é uma ligação a $L^3$ e cada $X_3$ é N;

$L^3$ é alifático $C_{2-4}$ que é facultativamente substituído por um ou mais alifático $C_{1-2}$;

$L^4$ é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$;

$Q^1$ é N ou $CR^2$;

$R^1$ é halo, $-CF_3$ ou -CCH;

cada $R^2$ é independentemente H, halo, alifático $C_{1-2}$ ou alifático $-OC_{1-2}$;

$R^3$ é H, alifático $C_{1-6}$, $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ou $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

e $Q^1$ e $R^3$ facultativamente definem um cíclico $_{5-6}$ fundido com o anel $A^2$ e, facultativamente, contendo um ou mais heteroátomos dos quais cada átomo N é facultativamente substituído com um alifático $C_{1-2}$ independente;

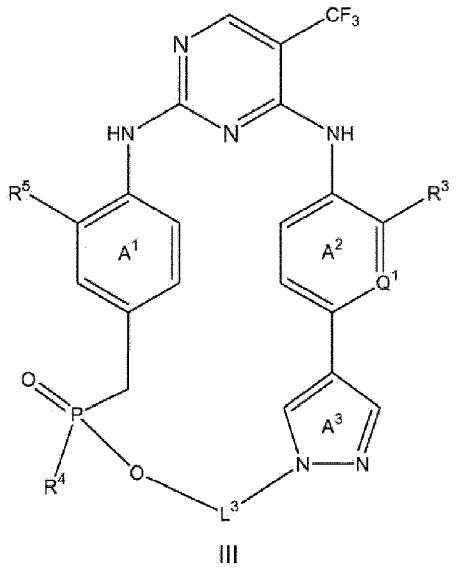
$R^4$ é OH, alifático $-OC_{1-3}$ ou alifático $C_{1-3}$;

$R^5$ é H, halo, alifático $C_{1-2}$ ou $-OCH_3$;

cada R7 é independentemente H;

cada $R^{10}$ e $R^{11}$ é independentemente H, $-OCH_3$ ou alifático $C_{1-3}$ e $R^{10}$ e $R^{11}$ podem ser considerados em conjunto para formar um anel facultativamente contendo um ou mais heteroátomos adicionais.

Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos ou seus sais da Fórmula I e Subgénero 1, tendo a Fórmula III abaixo (Subgénero 6):



III

em que:

$Q^1$ é N ou $CR^2$;

$L^3$ é alquileno $C_{2-4}$ facultativamente substituído por 1-2 alquilos $C_{1-2}$ independentes;

$R^2$ é H, halo, alifático $C_{1-2}$ ou alifático $-OC_{1-2}$;

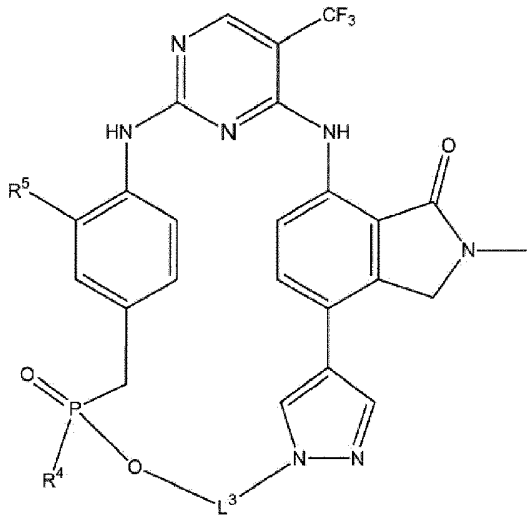
$R^3$ é $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ou $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

$R^4$ é OH ou alifático $-OC_{1-3}$;

$R^5$ é H ou $-OCH_3$;

cada $R^{10}$ e $R^{11}$ são independentemente H ou alifático $C_{1-3}$ e $R^{10}$ e $R^{11}$ podem ser considerados em conjunto para formar um anel, facultativamente contendo um ou mais heteroátomos adicionais.

Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos ou seus sais do Subgénero 5 ou Subgénero 6, tendo a fórmula abaixo (Subgénero 7):



Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos ou seus sais do Subgénero 5 ou Subgénero 6, em que (Subgénero 8):

$R^3$ é $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

$Q^1$ é CH ou N;

cada $R^{10}$ e $R^{11}$ é independentemente H ou alifático $C_{1-2}$.

Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos ou seus sais do Subgénero 5, 6, 7 ou 8, em que (Subgénero 9) :

$Q^1$ é N.

Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos ou seus sais de qualquer uma das enumerações anteriores, que apresentam inibição de FAK num ensaio celular com um $IC_{50}$ de aproximadamente 100 nM ou inferior.

Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos

da Fórmula I seleccionado de entre qualquer um dos exemplos aqui apresentados ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos.

Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos da Fórmula I, que estão presentes como um material substancialmente na forma enanteomericamente pura.

Nalguns aspectos, a invenção inclui os compostos da Fórmula I, que estão presentes como um material na forma substancialmente pura.

Cada definição de variável acima inclui qualquer subsérie da mesma e os compostos da Fórmula I incluem qualquer combinação de tais variáveis ou subséries de variáveis.

Nalguns aspectos, a invenção inclui qualquer um dos exemplos de compostos aqui apresentados e seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos.

Nalgumas realizações, o composto é seleccionado de qualquer um dos exemplos aqui apresentados ou de um seu sal aceitável em termos farmacêuticos.

A invenção inclui os compostos e seus sais, e as suas formas físicas, preparação dos compostos, intermediários úteis e composições farmacêuticas e formulações das mesmas.

A invenção inclui os isómeros dos compostos. Os compostos podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos podendo existir como dois ou mais estereoisómeros. Quando um composto da invenção possui um grupo alcenilo ou alcenileno, são possíveis isómeros geométricos *cis/trans* (ou Z/E). Quando o composto possui, por exemplo, um grupo ceto ou oxima ou uma fracção aromática, pode ocorrer isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Um único composto pode apresentar mais de um tipo de isomerismo.

A presente invenção inclui quaisquer estereoisómeros, mesmo se não especificamente mostrados, individualmente assim como misturas, isómeros geométricos e seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos. Quando um composto ou estereocentro é descrito ou mostrado sem estereoquímica definitiva, deve ser considerado como abrangendo todos os isómeros individuais possíveis, configurações e suas misturas. Assim, uma amostra de material contendo uma mistura de estereoisómeros será abrangida pela enumeração dos estereoisómeros ou uma enumeração sem estereoquímica definitiva. Também estão contemplados quaisquer isómeros *cis/trans* ou tautómeros dos compostos descritos.

No âmbito da invenção, estão incluídos todos os estereoisómeros, isómeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos da invenção, incluindo compostos que

apresentem mais de um tipo de isomerismo e misturas de um ou mais deles.

Quando existe um tautómero do composto da Fórmula (I), o composto da Fórmula (I) da presente invenção inclui quaisquer tautómeros possíveis e seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos, e suas misturas, excepto quando especificamente estabelecido de outra forma.

Os compostos da invenção não estão limitados aos que possuem todos os seus átomos na sua abundância isotópica natural. A presente invenção inclui compostos em que um ou mais de hidrogénio, carbono ou outros átomos são substituídos por diferentes isótopos dos mesmos. Tais compostos podem ser úteis como ferramentas de pesquisa e diagnóstico em estudos de farmacocinética e metabolismo e em ensaios de ligação. Uma enumeração de um composto ou de um átomo dentro de um composto inclui isotopologos, *i.e.*, espécies em que um átomo ou composto varia apenas relativamente ao enriquecimento isotópico e/ou na posição do enriquecimento isotópico. Para exemplo não limitante, nalguns casos pode ser desejável enriquecer um ou mais átomos de hidrogénio com deutério (D) ou enriquecer carbono com $^{13}C$. Outros exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, cloro, flúor, iodo, azoto, oxigénio, fósforo e enxofre. Determinados compostos da invenção marcados isotopicamente podem ser úteis em estudos de distribuição nos tecidos de fármacos e/ou substratos. A substituição com

isótopos mais pesados tais como deutério pode conferir determinadas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, semivida in vivo aumentada ou necessidades de dosagem reduzidas e portanto pode ser preferida nalgumas circunstâncias. A substituição com isótopos emissores de positrões pode ser útil em estudos de Tomografia de Emissão de Positrões ("Positron Emission Topography"; PET) para avaliação da ocupação do receptor.

Ainda, os compostos podem ser amorfos ou podem existir ou ser preparados em várias formas de cristal ou polimorfos, incluindo solvatos e hidratos. A invenção inclui qualquer uma de tais formas aqui proporcionadas, em qualquer nível de pureza. Uma nomeação de um composto *per se* significa um composto independentemente de qualquer estereoquímica não especificada, forma física e se associado ou não com solvente ou água.

Os compostos da invenção podem existir nas formas não solvatadas e solvatadas. O termo 'solvato' é aqui usado para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente aceitáveis em termos farmacêuticos, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregue quando o solvente é água. Solvatos aceitáveis em termos farmacêuticos de acordo com a invenção incluem hidratos e solvatos em que o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, *e.g.*, $D_2O$, d6-acetona, d6-DMSO.

Também estão incluídos no âmbito da invenção complexos tais como clatratos, complexos de inclusão do fármaco no hospedeiro em que, contrariamente aos solvatos referidos, o fármaco e hospedeiro estão presentes em quantidades estequiométrica ou não estequiométricas. Também estão incluídos complexos do fármaco contendo dois ou mais componentes orgânicos e/ou inorgânicos que podem estar em quantidades estequiométrica ou não estequiométricas. Os complexos resultantes podem ser ionizados, parcialmente ionizado ou não ionizado.

A invenção inclui pro-fármacos dos compostos da invenção que podem, quando administrados a um doente, ser convertidos nos compostos da invenção, por exemplo, através de corte hidrolítico. Os pro-fármacos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidos através da substituição de funcionalidades adequadas presentes nos compostos da invenção com determinadas fracções conhecidas dos familiarizados com a arte como 'pro-fracções" como conhecidas na arte. Derivados e pro-fármacos da invenção particularmente favorecidos são aqueles que aumentam a biodisponibilidade dos compostos quando tais compostos são administrados a um doente, potenciam a entrega do composto parental num determinado compartimento biológico, aumentam a solubilidade para permitir administração por injecção, alteram o metabolismo ou alteram a velocidade de excreção.

Um sal aceitável em termos farmacêuticos dos

compostos da invenção pode ser facilmente preparado através da mistura de soluções do composto e do ácido ou base pretendido, conforme adequado. O sal pode precipitar na solução e ser colhido por filtração ou pode ser recuperado através de evaporação do solvente. O grau de ionização no sal pode variar entre completamente ionizado até quase não ionizado.

Os compostos que são básicos são capazes de formar uma larga variedade de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar sais de adição de ácido, aceitáveis em termos farmacêuticos, de tais compostos básicos são aqueles que formam sais de adição de ácido aceitáveis. Quando o composto da presente invenção é básico, o seu sal correspondente pode ser convenientemente preparado a partir de ácidos não tóxicos aceitáveis em termos farmacêuticos, incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Tais ácidos incluem, por exemplo, ácido acético, benzenossulfónico, benzóico, canforsulfónico, cítrico, etanossulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfónico, múcico, nítrico, pamóico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfónico e similares. Outros sais são aspartato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, camsilato, edisilato, gluceptato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrobrometo/brometo, hidroiodeto/iodeto, malonato, metilsulfato, naftilato, 2-

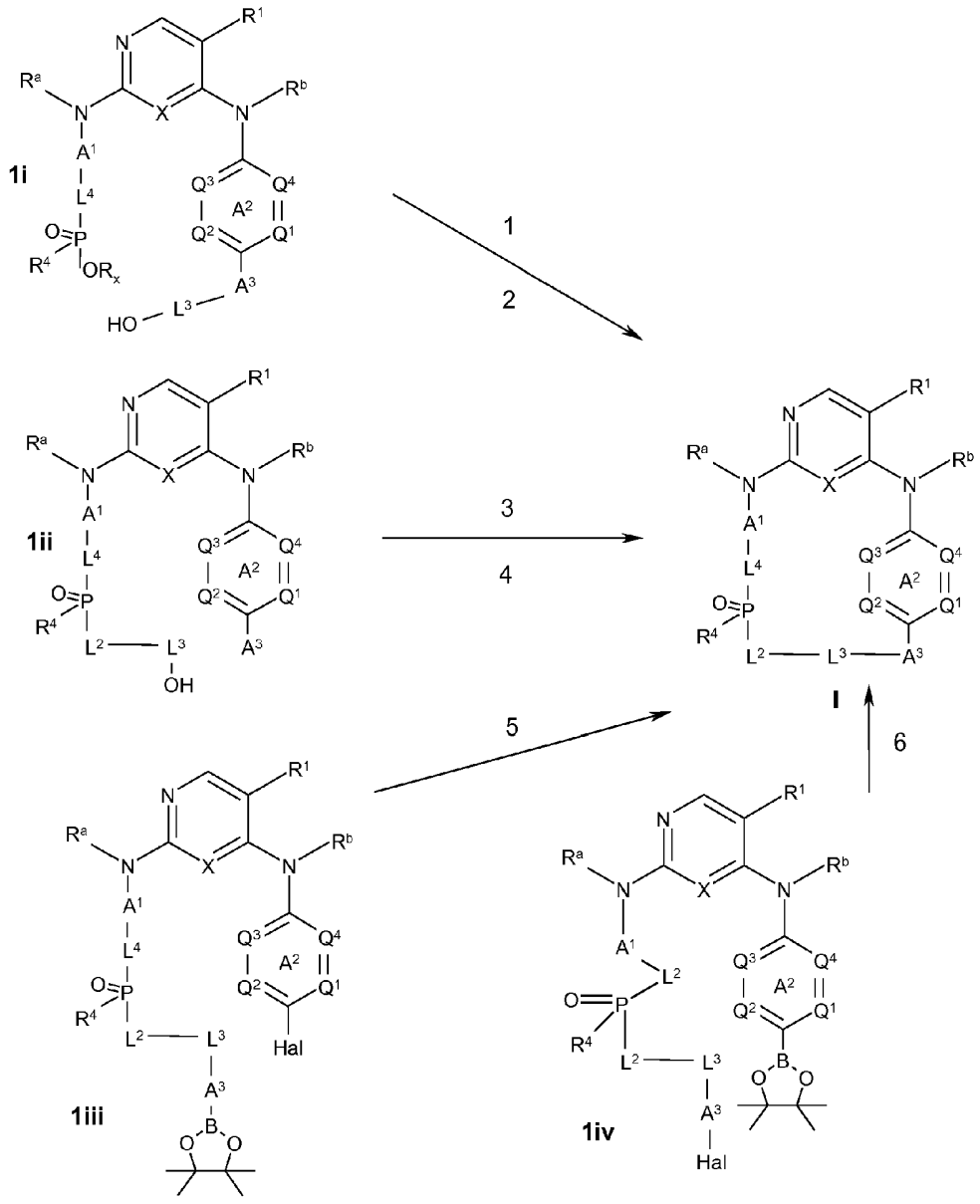
napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, palmitato, fosfato/hidrogénio, fosfato/di-hidrogénio, fosfato, sacarato, estearato, tartrato, tosilato e trifluoroacetato.

Quando o composto da presente invenção é acídico, o seu sal correspondente pode ser convenientemente preparado a partir de bases aceitáveis em termos farmacêuticos, incluindo bases inorgânicas e orgânicas. Sais derivados de bases inorgânias incluem sais de alumínio, amónio, cálcio, cobre (ico e oso), férrico, ferroso, lítio, magnésio, manganês (ico e oso), potássio, sódio, zinco e similares. Sais derivados de bases orgânicas aceitáveis em termos farmacêuticos incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, assim como aminas cíclicas e aminas substituídas como sejam as aminas substituídas naturais e sintetizadas. Outras bases orgânicas aceitáveis em termos farmacêuticos a partir dos quais podem ser formados sais incluem resinas de permuta iónica tais como, por exemplo, arginina, betaina, cafeína, colina, N',N'-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purineas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e similares. Outros exemplos incluem benzatina, diolamina, glicina, meglumina e olamina.

**SÍNTESE**

A invenção inclui os exemplos, compostos, intermediários e métodos de síntese aqui descritos. Os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados de acordo com o que é conhecido na arte e da literatura correlacionando com os ensinamentos dos exemplos e os esquemas gerais de síntese aqui proporcionados. As variáveis no presente caso não são necessariamente definidas exactamente de acordo com a Fórmula I aqui apresentada, mas são-lhe aplicáveis como é aparente no contexto ou podem ainda ser modificadas ou derivatizadas conforme adequado.

Esquema 1




Os macrocíclicos da invenção (Fórmula I) podem ser preparados como no Esquema 1, *e.g.* através de ciclização intramolecular a partir de um material de partida compreendendo um fosfinato ou fosfonato adequado e um grupo $L^3$ substituído com OH.

Um composto 1i pode ser convertido na Fórmula I através de um processo de dois passos envolvendo

desalquilação de um fosfonato ou fosfinato (Reacção 1) usando NaI, TMSBr ou similares, num solvente como seja piridina e aquecimento se necessário. O sal resultante pode ser isolado e tornado cíclico (Reacção 2) através de uma reacção de acoplagem para formar uma ligação éster usando um agente como seja PiBOP, DCC ou similares, e base (*e.g.*, DIPEA ou similares) num solvente como seja DCE, piridina, DMF ou similares, e aquecimento se necessário.

Como alternativa, um Composto 1ii pode ser convertido na Fórmula I através da conversão do grupo OH terminal num grupo migrante como seja tosilato ou mesilato (Reacção 3), e permitindo que ocorra a deslocação intramolecular do grupo migrante instalado de novo por uma fracção nucleofílica em $A^3$, como seja um azoto de pirrole desprotonado (Reacção 4). Estas condições necessitarão de uma base como seja NaH ou $Na_2CO_3$ ou $Cs_2CO_3$ e de um solvente como seja DMF ou DMSO. Pode ser necessário aquecimento. Como alternativa, se A3 for um nucleófilo adequadamente acídico, a ciclização para um composto da Fórmula I pode ser conseguida usando a reacção de Mitsunobu com trifenilfosfin e um azodicarboxilato dialquílico num solvente adequado como seja THF ou DCM.

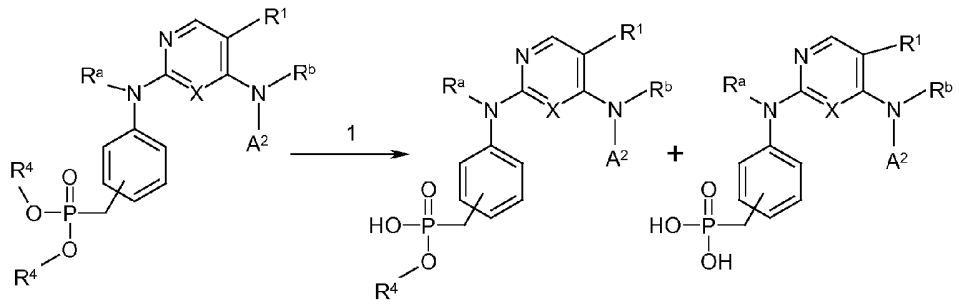
Ainda, os Compostos da Fórmula I podem ser preparados a partir dos Compostos 1iii ou 1iv através da reacção de Suzuki. Existem numerosos sistemas de catalisador Pd e ligandos, combinações de bases e solventes favoráveis para esta transformação. Estas condições podem

proporcionar acesso a compostos em que $L^2$ é uma ligação.

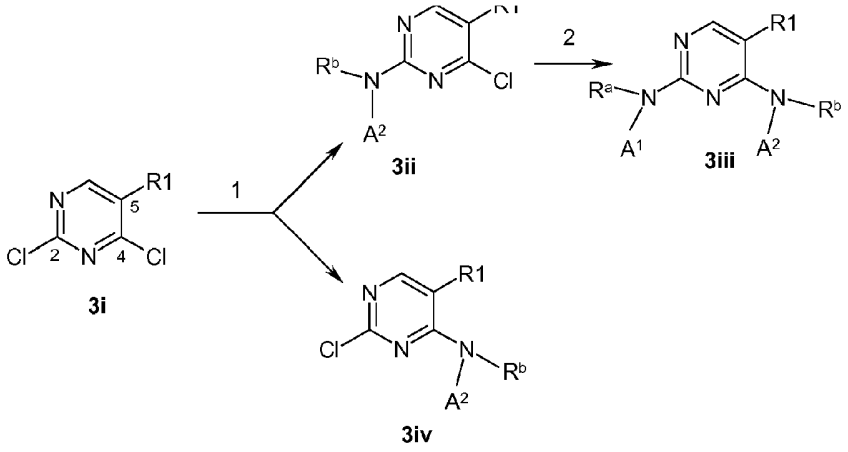
ESQUEMA 2:

Por exemplo, como se mostra abaixo, hidrogenofosfonatos e ácidos fosfónicos de alquilo podem ser sintetizados a partir dos correspondentes dietilfosfonatos através de hidrólise com ácido clorídrico concentrado. A paragem da reacção antes da hidrólise completa ocorrer permite o isolamento de ambos hidrogenofosfonatos e ácidos fosfónicos de alquilo através de técnicas de cromatografia, como seja HPLC preparativa. Ambos os produtos resultantes podem ser isolados e tornados cíclicos de acordo com a invenção.

Esquema 2




Esquema 3



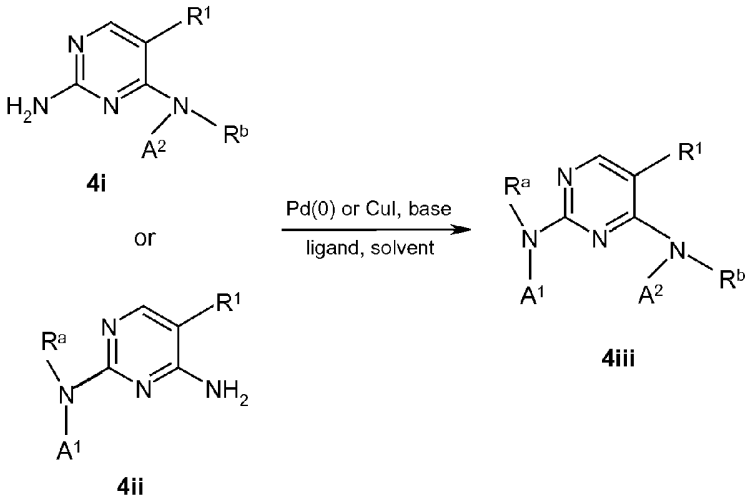

2,4-Di-aminopirimidinas podem ser sintetizadas através de várias abordagens para dar as moléculas alvo. Abaixo, encontram-se exemplos não limitantes que os familiarizados com a arte poderão utilizar para realizar moléculas alvo e exemplos.

Como no Esquema 3, comerciais ou produzidas por encomenda (Ver, *e.g.* Esquemas 5-7), 2,4-dicloropirimidinas substituídas na posição 5 podem reagir directamente com anilinas ou aminas em reacção SNAr para dar misturas de produtos com mono-substituição (Esquema 3, 3ii/3iv). Dependendo das condições usadas e da natureza da anilina/amina e do grupo $R^1$, pode-se formar um isómero predominante. Nestas situações ou em condições de regio-selectividade mínima, os isómeros podem ser preparados (totalmente ou parcialmente) através do uso de cromatografia e/ou cristalização. A atribuição da estrutura a cada isómero puro pode ser feito através de experiências de NMR, em particular através do uso de experiências de HMBC que podem revelar uma correlação de 3 ligações H-C

entre C4-NH e o C5-C no caso do produto substituído na posição 4, que não evidente no isómero C2-NH. A atribuição da estrutura pode ser feita por comparação dos dados do espectro com os dos isómeros produzidos pelo método acima descrito ou directamente através de experimentação de NMR.

Para além dos deslocamentos SNAr dos grupos 2-cloro e 4-cloro como indicado acima, os familiarizados com a matéria reconhecerão que outros grupos podem igualmente servir como bons grupos migrantes que podem ser deslocados por aminas e anilinas em condições adequadas. Exemplos de grupos deslocáveis incluem, mas não lhes estão limitados, alquiltio, alquilsulfonilo, bromo, triclorometilo, fluoro, sulfoniloxi e *N*-benzotriazoliloxi, e em cada caso os grupos migrantes nas posições 2 e 4 podem ser iguais ou diferentes. De facto, em determinadas circunstâncias pode ser preferido que os grupos deslocáveis nas posições 2 e 4 sejam diferentes, uma vez que isto oferece a oportunidade de tirar vantagem dos potenciais grupos migrantes diferentes e assim controlar a regioquímica da reacção SNAr.

Esquema 4

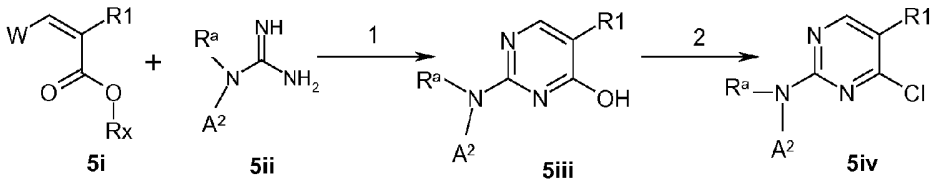



Uma outra abordagem para obter 2-anilino, 4-anilino ou 2,4-dianilino-pirimidinas envolve arilação catalisada por metais de transição de uma aminopirimidina, como no Esquema 4. Num procedimento típico, a 2- ou 4-aminopirimidina é aquecida com um brometo ou iodeto de arilo ou heteroarilo na presença de iodeto de cobre (I), ligando etilenodiamina e a base carbonato de potássio em dioxana. Outros reagentes frequentemente usados são $Ph_2$-pentadienona-Pd, NaOPh e XantPhos. Dependendo da natureza do grupo $R^1$ na posição 5, tais reacções podem ser conduzidas em 2,4-diaminopirimidinas e observou-se alguma preferência para um ou outro grupo amino. Outra modificação de $R^1$ pode ser igualmente realizada.

ESQUEMA 5:

Para além da refuncionalização de um sistema de pirimidina activada, pode-se também obter os derivados pretendidos através da construção do próprio anel

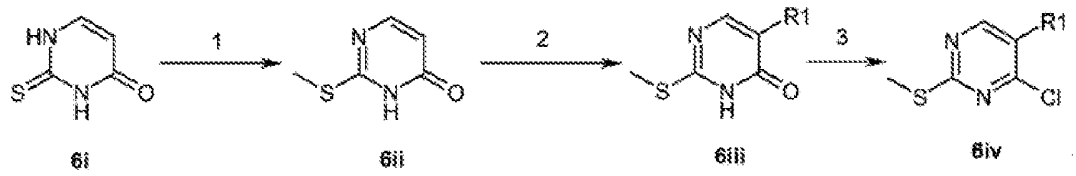
pirimidina, como se segue:




W = HO-, $Me_2N$-, EtO-

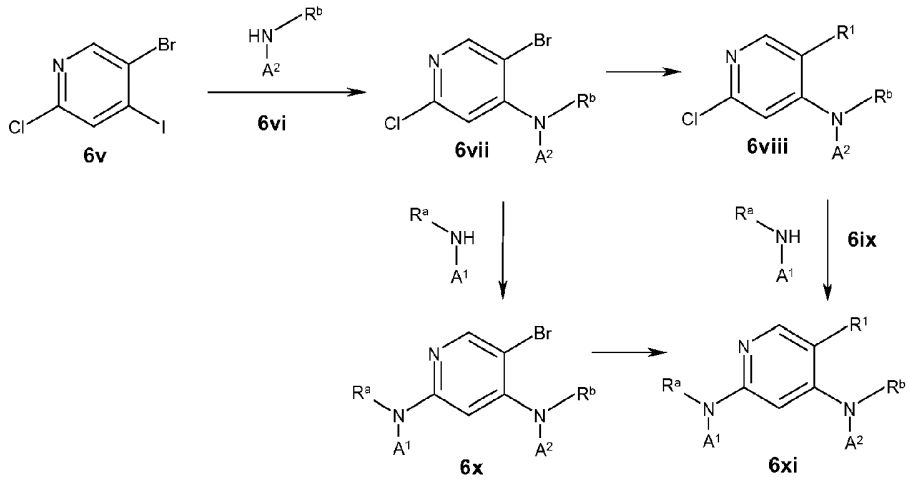
A reacção de uma guanidina adequadamente substituída com um éster de β-formilo, β-(dimetilamino)propenoato ou β-(alcoxi)propenoato adequadamente substituído dá uma hidroxipirimidina como indicado no esquema acima. Tais hidroxipirimidinas podem ser cloradas usando reagentes tais como $POCl_3$ para formar intermediários análogos aos descritos no Esquema 3. A substituição de $R^1$ nos reagentes poderá ser a mesma do grupo $R^1$ final ou diferente conforme necessário para permitir que a ciclização e/ou química de halogenação tenham êxito. Quando $R^1$ é diferente do $R^1$ final, a interconversão para $R^1$ pode ser realizada através de múltiplos métodos conhecidos dos familiarizados com a arte, uma lista não limitante dos quais é aqui descrita.

Esquema 6




Outros métodos de obtenção de derivados de pirimidina adequadamente funcionalizados incluem modificação de uracilo ou tio-uracilo comercial. Por exemplo, S-metilação de tio-uracilo usando iodometano e base dá um intermediário que pode ser funcionalizado na posição C5 para introduzir $R^1$, ou o precursor de $R^1$, como seja Br ou I. Um exemplo de tal funcionalização de C5 é a halogenação usando bromo em ácido acético, *N*-iodo-succinimida em DMF ou N-cloro-succinimida em ácido acético, que introduz um grupo bromo, iodo ou cloro, respectivamente, em C5. Grupos tais como $CF_3$ podem ser introduzidos através da reacção com $CF_3I$ na presença de $FeSO_4$, $H_2O_2$ e DMSO.

Esquema 6a

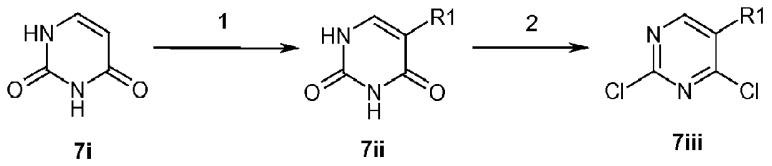



Igualmente no caso de piridonas, como no Esquema 6b, a modificação de intermediários desta invenção pode proporcionar acesso a uma gama de grupos $R^1$.

Por exemplo, a piridina comercial 6v pode ser sujeita uma acoplagem de Buchwald Hartwig com a anilina 6vi para proporcionar o intermediário 6vii. Grupos $R^1$ tais como alquilo e cicloalquilo podem ser introduzidos por acoplagem de Suzuki ou de Negishi para dar os compostos da Fórmula 6viii. A anilina 6ix pode então ser usada via uma segunda reacção de Buchwald-Hartwig para dar um composto 6xi.

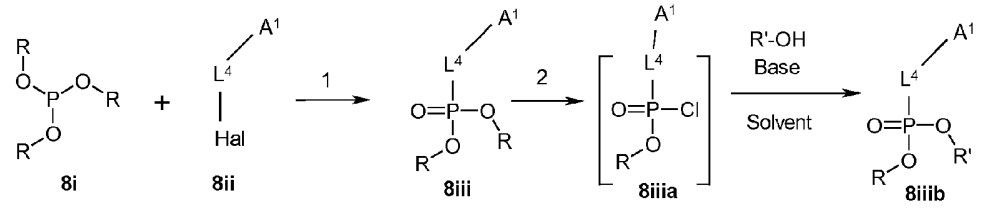
É preferível usar 6ix antes da introdução de um novo grupo $R^1$ uma vez que a funcionalidade cloro de 6vii pode ser sensível às potenciais condições de reacção. O aquecimento de 6ix e 6vii num solvente polar prótico com ácido dará o composto 6x que pode ser convertido em 6xi. Por exemplo, uma metilsulfona pode ser introduzida através da acoplagem promovida por L-prolina catalisada por CuI de um sal do ácido metilsulfínico.

Esquema 7




Os produtos químicos C5 podem também ser usados no próprio uracilo e os derivados convertidos nos derivados 4-cloro (para o derivado tio-uracilo) ou 2,4-dicloropirimidina através da reacção com reagentes tais como $POCl_3$.

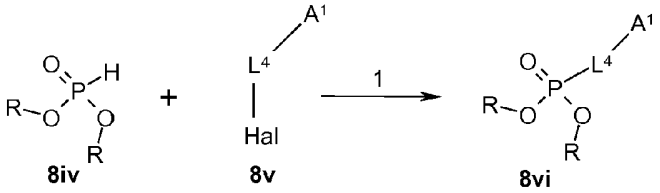
Esquema 8a




Dialquilfosfonatos podem ser preparados de acordo com o método de Michaelis-Arbuzov como mostrado, através do qual haletos ou sulfonatos de alquilo (*e.g.* Hal = Br, I, Cl, OMs) são aquecidos com trialquilfosfitos. Ainda, os fosfonatos 8iii podem ser trans-esterificados transformando-os primeiro nos correspondentes fosfonocloridatos 8iiia através do aquecimento de 8iii em $SOCl_2$ e DMF catalítico. A agitação de 8iiia com uma base como seja DIPEA ou TEA, um álcool como seja butanol ou isopropanol num solvente como seja THF ou DCM dá o

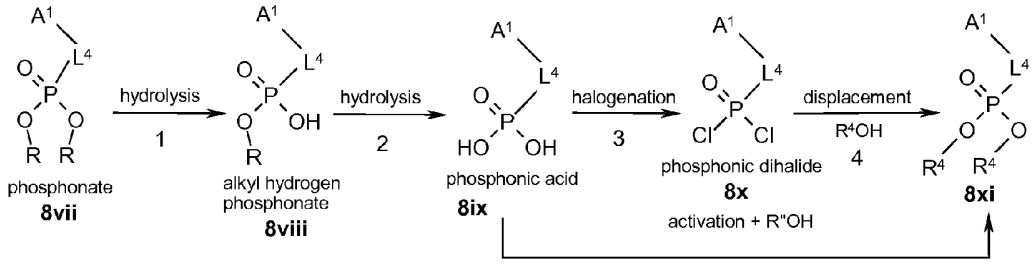
fosfonato transesterificado 8iiib.

Esquema 8b




Os fosfonatos portadores de um P-hidrogénio podem reagir com haletos ou sulfonatos de alquilo (*e.g.*, Hal = Cl, Br, I, OMs) na presença de bases, incluindo mas não lhes estando limitados, $Na_2CO_3$, $K_2CO_3$, NaOH, $Cs_2CO_3$, $Et_3N$, DIPEA e DBU, em solventes adequados, *e.g.* acetonitrilo, DMF, dioxana, DMA para dar produtos substituídos em P via produtos químicos do tipo SN2.

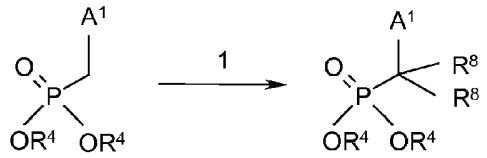
Esquema 8c




A preparação de dialquilfosfonatos pode ser conseguida via múltiplas abordagens. Por exemplo, um dialquilfosfonato pode ser convertido num outro dialquilfosfonato diferente. A hidrólise de um dialquilfosfonato em condições ácidas, como seja com ácido clorídrico concentrado, dá o correspondente ácido fosfónico. Outros reagentes ácidos podem ser usados para efectuar esta transformação incluindo, mas não lhes estando

limitados, HBr e HBr/HOAc. A transformação pode também ser conseguida usando condições básicas, *e.g.* através do tratamento com NaOH/MeOH ou através do uso de reagentes tais como, mas não lhes estando limitados, TMSI, TMSBr, TMSCI/NaI e NaI em solventes tais como acetona, acetonitrilo, DCM, clorofórmio e dioxana.

Esquema 8d

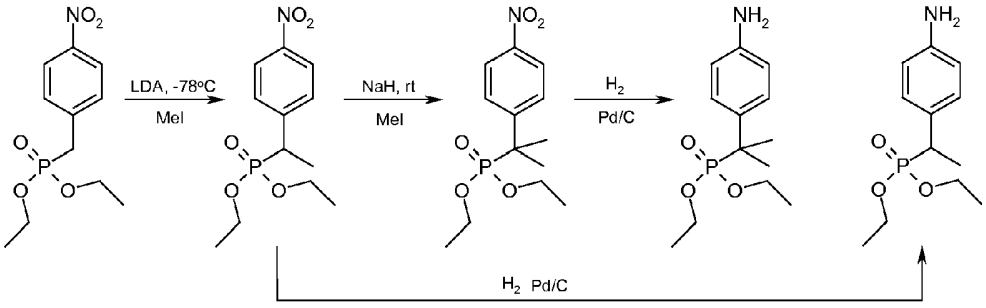



**8xii** **8xiii**

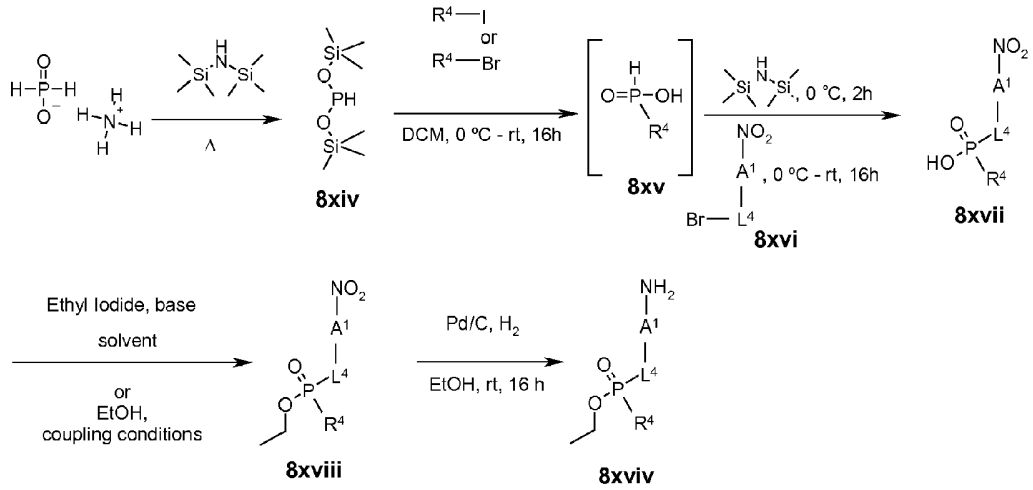
Os fosfonatos podem ser alquilados num carbono alfa através de desprotonação com uma base forte de entre tBuOK, nBuLi, NaOH e LDA, que não constituem exemplos limitantes, seguido de tratamento com electrófilos de carbono, *e.g.* Mel, DMF e clorofórmio (Esquema 8d) ($R^8$ e/ou o outro $R^8$ pode ser metilo). O controlo da estequiometria dos componentes da reacção pode dar produtos monoalquilados ou dialquilados. Ainda, o uso sequencial de base, electrófilo #1, base e electrófilo #2 é um outro meio de controlar eficazmente a dialquilação.

Por exemplo, como mostrado abaixo, dialquilbenzilfosfonatos tais como (4-nitrobenzil)fosfonato dietílico I, podem ser monoalquilados no carbono benzílico através da reacção com uma base forte, de que LDA é um exemplo não limitante, seguido da introdução de um haleto de alquilo adequado como seja iodometano. O produto

monoalquilado assim formado pode ser alquilado uma segunda vez no carbono benzílico através de desprotonação com hidreto de sódio e reacção com um haleto de alquilo, como seja iodometano, para dar o material dialquilado. No caso mostrado abaixo, os produtos derivados com nitro podem ser reduzidos nas anilinas correspondentes via métodos tais como hidrogenação catalítica.




Esquema 8e



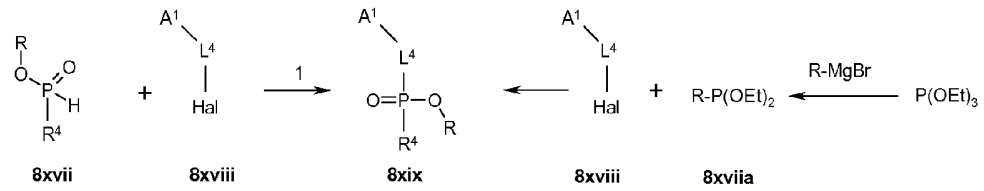

Os fosfinatos 8xviv podem ser obtidos usando o procedimento mostrado no Esquema 8e. Um fosfonito protegido 8xiv, produzido a partir de fosfinato de amónio comercial e hexametildi-silazida, pode ser alquilado com um haleto de alquilo para dar, *in situ*, o ácido fosfínico 8xv. Brometo ou iodetos de alquilo podem ser obtidos comercialmente ou

preparados usando técnicas conhecidas dos familiarizados com a arte. O composto 8xv pode ser alquilado com o próprio 8xvi, comercial ou preparado usando métodos bem conhecidos, para formar 8xvii. Uma terceira reacção de alquilação ou de acoplagem é realizada em 8xvii para formar o éster de fosfinato. Uma hidrogenação catalítica convencional dá a anilina 8xviv que pode ser usada como reagente, *e.g.* como descrito nos Esquemas 3 e 4.

Caso 8xviii seja portador de uma funcionalidade que seja adversamente afectada pela hidrogenação catalítica (como seja cloro ou bromo), deverão ser usadas condições de redução alternativas. São exemplos não limitantes destas condições Fe/HCl, Fe/HOAc e $SnCl_2$/EtOH.

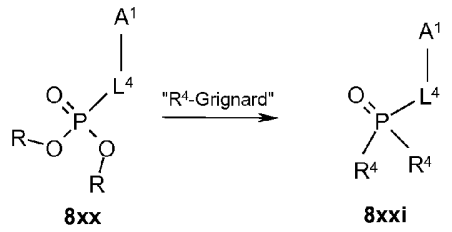
Os solventes adequados para a alquilação final incluem solventes polares apróticos tais como DMF ou NMP. Bases adequadas incluem $Na_2CO_3$, $K_2CO_3$ ou similares; as condições de acoplagem incluem EDC ou PIBOP, no primeiro caso pode ser vantajoso usar um acelerador como seja DMAP. Se as reacções de acoplagem forem empregues, podem ser usados os mesmo solventes ou pode ser preferível usar um solvente inerte como seja DCM ou THF.

Esquema 8f

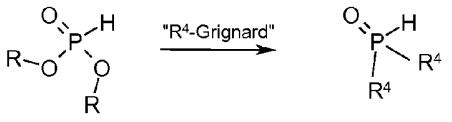


De forma semelhante, a reacção de fosfinatos portadores de P-hidrogénio com haletos de alquilo ou sulfonatos (*e.g.* Hal = Cl, Br, I, OTf) na presença de base também decorre via química SN2 tal como para os fosfonatos. Ainda, os fosfinatos 8xix podem ser preparados através do tratamento do haleto ou sulfonato de alquilo 8xviii com um fosfonito de alquilo como seja 8xviia, o próprio preparado tratando trietilfosfito com um reagente de Grignard de acordo com o procedimento de Petnehazi, *et al.* in Synthetic Communications, 2003, 33, 1665 - 1674.

Esquema 8g



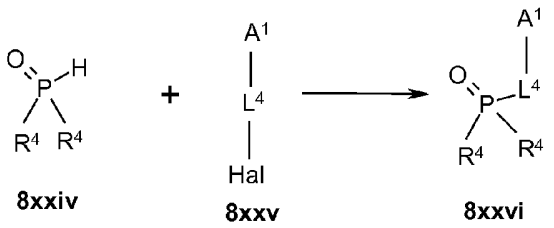

**8xx** **8xxi**




**8xxii** **8xxiii**

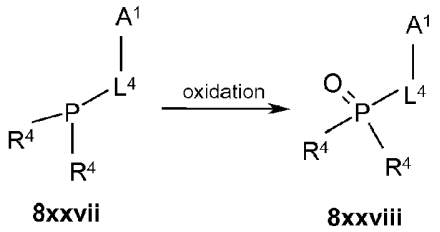
Pode também pretender-se preparar óxidos de fosfanos, como seja através de uma série de métodos incluindo através da reacção de dialquilfosfonatos com nucleófilos de carbono incluindo, mas não lhes estando limitados, reagentes de Grignard.

Esquema 8h



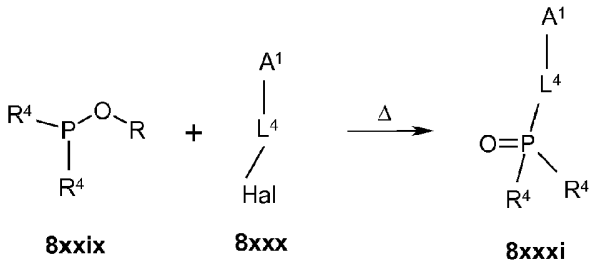

Tal como no caso dos fosfonatos e fosfinatos, os óxidos de dialquilfosfano portadores de P-hidrogénio podem reagir com haletos ou sulfonatos de alquilo (*e.g.*, Hal = Br, I, Cl, OMs) em condições básicas ou com haletos de arilo (*e.g.*, Hal = Br, I, Cl, OTf) com catálise com metais de transição para formar derivados substituídos em P.

Esquema 8i




Outros métodos para obter óxidos de fosfanos incluem a oxidação de fosfanos com oxidantes tais como, mas não lhes estando limitados, peróxido de hidrogénio.

Esquema 8j




Adicionalmente, os dialquilalcoxifosfanos podem reagir com haletos ou sulfonatos de alquilo (*e.g.*, Hal =

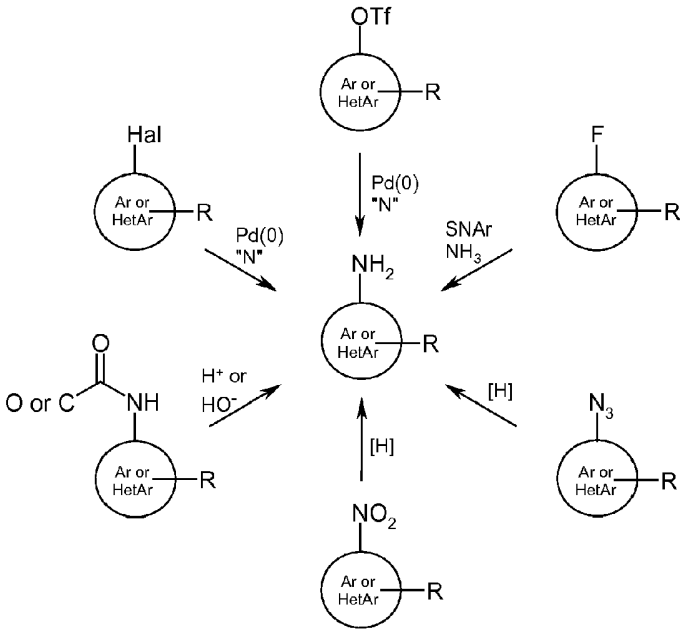
Br, I, Cl, OMs) para formar óxidos de fosfanos através de química de Michaelis-Arbuzov.

ESQUEMA 9: Interconversão de grupo funcionais

De aplicabilidade geral, as várias funcionalidades que surgem nas moléculas alvo e exemplos (*e.g.*, X na posição 5 do sistema pirimidina ou nos grupos *N*-arilo ou *N*-benzilo pendentes), podem ser introduzidas através da escolha adequada dos materiais de partida, ou quando a funcionalidade final não fica disponível directamente através deste processo, ou quando tal funcionalidade pode ficar comprometida durante a química subsequente para construir a molécula final, podem ser usadas funcionalidades alternativas e subsequentemente transformadas na funcionalidade final pretendida através de métodos, e em pontos da sequência, facilmente determinados pelos familiarizados com a arte.

Por exemplo, uma lista não exaustiva de tais transformações inclui as conversões: Ar/HetAr-OMe→ Ar/HetAr-OH ($BBr_3$), Ar/HetAr-$NH_2$→ Ar/HetAr-Cl ($NaNO_2$, CuCl), Ar/HetAr-Br→ Ar/HetAr-CN ($Pd_2(dba)_3$, $Zn(CN)_2$, DPPF), Me→$CO_2H$ ($KMnO_4$), $CO_2H$→$CO_2Me$ (MeOH, $H_2SO_4$), OH→OAlkil (Alkil halide, base), $CO_2H$→CONR'R" (EDC, HOAt, DIPEA, HNR'R"), Ar/HetAr-Br→ Ar/HetAr-$CO_2Me$ ($Pd_2(dba)_3$, DPPF, CO(g), MeOH), Br→$CO_2H$ ($^tBuLi$, $CO_2$), Ar/HetAr-H→ Ar/HetAr-Br (NBS), CN→$CO_2H$ (conc. $H_2SO_4$), Ar/HetAr-Br→ Ar/HetAr-NR'R" ($Pd_2(dba)_3$, DPPF, HNR'R"), Ar/HetAr-I/Br→ Ar/HetAr-$CF_3$ ($CF_3CO_2Na$, CuI, NMP).

São mostrados abaixo outros exemplos de interconversão de grupos funcionais (FGI) relacionados com a geração dos síntons anilina e benzilamina usados em química SNAr com 2,4-dicloropirimidinas, pirimidinas ou piridinas com grupos deslocáveis nas posições 2 ou 4, com outros grupos migrantes deslocáveis.



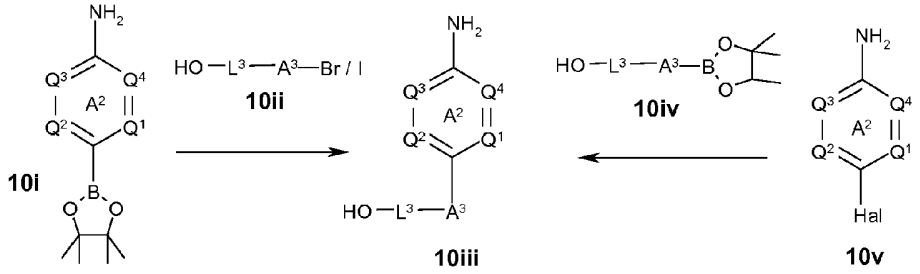

Como se mostra no Esquema 9, nitrobenzenos ou azidobenzenos podem ser reduzidos para dar o composto anilina pretendido sob uma gama de condições. Tipicamente, a hidrogenação na presença de um catalisador Pd/C em solventes tais como metanol, etanol, acetato de etilo dará o produto pretendido. No caso da redução de azida, as condições de Staudinger com $Ph_3P$ podem ser eficazmente usadas. Muitos precursores de anilina são comercializados para conversão na própria anilina. Os derivados N-acilados tais como amidas podem ser hidrolizados em condições ácidas

ou básicas para dar a anilina. No caso dos carbamatos, *e.g.* anilinas protegidas com tert-butoxicarbonilo (BOC), o grupo acilo pode ser removido com HCl em solventes tais como dioxana ou através do uso de TFA em DCM. Anilinas protegidas com FMOC requerem condições básicas, tipicamente piperidina em DMF para remover a fracção acilo.

Quando R é um grupo removedor de electrões e/ou quando o sistema aromático é um heterocíclico deficiente em π, um fluoro (ou outro halogéneo ou triflato), idealmente conjugado com o referido fluoro, pode ser deslocado em condições de SNAr com a própria amónia ou com um equivalente ou precursor de amónia.

Haletos de arilo ou heteroarilo e triftalatos podem também reagir, com catálise de metais de transição, com equivalentes de amónia ou precursores para permitir a introdução da funcionalidade N. Os familiarizados com a arte saberão do grande número de catalisadores, ligandos, bases e solventes citados na extensa literatura e que são comercializados para esta conversão.

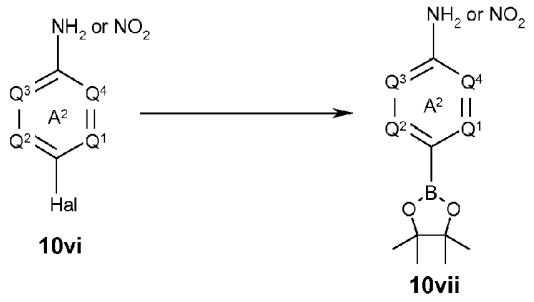
Esquema 10a




Os intermediários da Fórmula 10iii podem ser

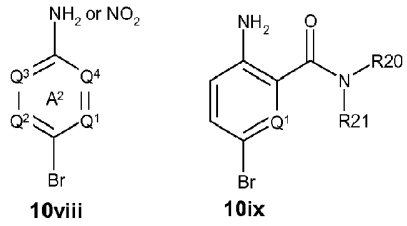
preparados usando uma acoplagem de Suzuki entre um ácido arilborónico ou heteroarilborónico da fórmula 10i ou 10iv e um correspondente haleto de arilo ou heteroarilo da fórmula 10ii ou 10v.

Esquema 10b

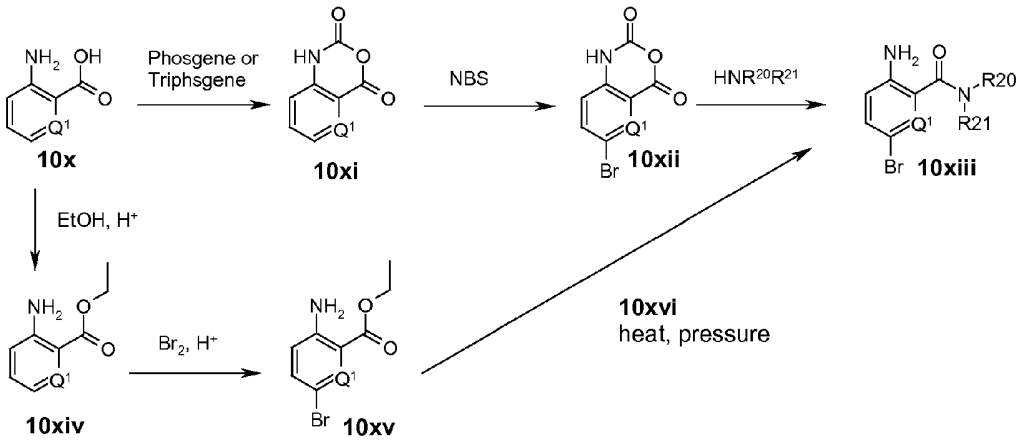



Os compostos da fórmula 10vii podem ser preparados a partir de compostos com a fórmula 10vi através da instalação do éster borónico catalisada por Pd, envolvendo o uso de um haleto de ario, um catalisador Pd, KOAc, bis-pinacolatodiboro e um solvente inerte como seja dioxana ou THF, tipicamente com aquecimento.

Esquema 10c




Os intermediários da Fórmula 10ix são exemplos não limitantes de compostos da Fórmula 10viii.

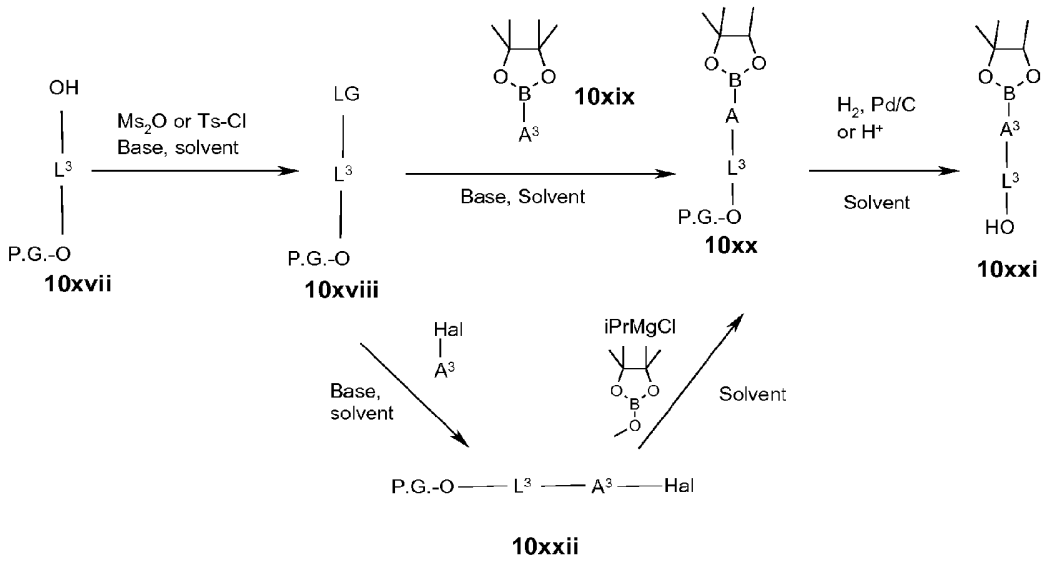



10viii (10ix) podem ser preparados começando com intermediário comercial da Fórmula 10x e através da formação de uma benzoxazinodiona da Fórmula 10xi, fazendo uma brominação com um agente como seja NBS para dar um composto da Fórmula 10xii. Este pode ser transformado na amida 10xiii através de uma reacção com a amina $HNR^{20}R^{21}$.

Como alternativa, 10x pode ser esterificado para formar um composto da Fórmula 10xiv e brominado para formar um composto da Fórmula 10xv. A amida 10xiii pode ser formada a partir de 10xv através do seu aquecimento, sob pressão, com a amina $HNR^{20}R^{21}$ numa mistura de solventes tais como água/metanol.

As aminas da Fórmula 10xvi, em geral, podem ser compradas ou facilmente preparadas usando técnicas conhecidas na arte.

Esquema 10d




Os intermediários da Fórmula 10ii e 10iv (Esquema 10A) podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula 10xvii ou 10xviii, os quais podem ser comprados ou facilmente preparados pelos familiarizados com a arte como se mostra no primeiro passo do Esquema 10d, acima.

P.G. na Fórmula 10xviii refere-se a um grupo protector, um benzilo ou THP na maior parte dos casos, de modo semelhante, o LG na Fórmula 10xviii refere-se a um grupo migrante instalado pelo utilizador como seja mesilato ou tosilato ou outro grupo migrante, *e.g.*, bromo ou iodo a partir de um material comercial. O LG pode ser deslocado por uma fracção nucleofílica no heterociclo $A^3$ na presença de uma base e num solvente adequado para formar compostos da Fórmula 10xx. As bases podem ser $K_2CO3$ ou $Cs_2CO_3$, exemplos de solventes adequados é DMF ou NMP. Pode ser necessário calor.

Nos casos em que $A^3$ não é comercializado como o seu éster borónico, pode-se usar um $A^3$ comercial que seja um halogéneo substituído na posição adequada para preparar compostos da Fórmula 10xxii. Os compostos 10xxii podem ser convertidos nos compostos da Fórmula 10xx por troca de metal e halogéneo usando o reagente de Grignard (como mostrado) ou outra base organometálica como seja uma espécie de butil-lítio e reacção do anião resultante com uma espécie de borato adequadamente substituída.

A hidrogenação catalítica convencional ou um ácido como seja, mas não lhe estando limitado, TsOH removerá o respectivo benzilo ou grupos protectores THP para dar 10xxi.

PREPARAÇÕES E EXEMPLOS

A menos que de outra forma seja notado, todos os materiais/reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais e usados sem purificação adicional. Os espectros de $^1$H NMR (400 MHz ou 300 MHz) e $^{13}$C NMR (100,6 MHz) foram registados em instrumentos Bruker ou Varian à temperatura ambiente com TMS ou o pico de solvente residual como padrão interno. As posições das linhas ou múltiplos são dados em ppm (δ) e as constantes de acoplagem (*J*) são dadas como valores absolutos em Hertz (Hz). As multiplicidades nos espectros de $^1$H NMR são abreviadas como se segue: s (singleto), d (dupleto), t (tripleto), q (quarteto), quint

(quinteto), m (multipleto), $m_c$ (multipleto centrado), br ou largo (alargado), AA'BB'. As multiplicidades de sinal nos espectros $^{13}C$ NMR foram determinadas usando a sequência de pulsos DEPT135 e estão abreviadas como se segue: + (CH ou $CH_3$), -($CH_2$), $C_{quart}$ (C). As reacções foram monitorizadas por cromatografia em camada fina (TLC) em folha de alumínio pré-revestida com gel de sílica 60 $F_{254}$ (0,2 mm) e visualizadas com luz UV. Realizou-se cromatografia relâmpago em gel de sílica (400-230 mesh). TLC preparativa foi realizada em gel de sílica Whatman LK6F Silica Gel, 60 Å de tamanho, em placas de 20 x 20 cm com uma espessura de 1000 µm. Hydromatrix (= terra de diatomáceas) foi adquirida à Varian.

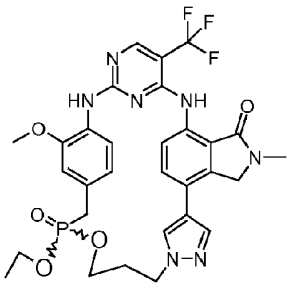
As purificações por HPLC preparativa foram realizadas num sistema Waters® Mass-Directed Purification System equipado com um módulo de gradiente binário 2525, gestor de amostras 2767, uma coluna Fluidics Organizer (CFO), detector de arranjo de fotodíodos 2996, uma bomba 515 para regeneração da coluna, um gestor de reagentes para formar o fluxo, uma bomba 515 para diluição na coluna, ZQ™ detector de massa quadrupolar simples equipado com uma interface de electrovaporização Z-spray, controlada por MassLinx™ Version 4.1 com o programa informático FractionLinx™. Todo o trabalho de purificação foi completado usando uma dupla coluna paralela Luna C18(2) 21x150mm, sistema 5µm LC/MS e ARW (janela de retenção acelerada). As fases móveis foram água (0,1% TFA) e acetonitrilo (0,1% TFA); todos os reagentes usados foram de

grau de pureza para HPLC. O fluxo foi de 30 ml/min. A seguir às colunas, um divisor de fluxo 1:1000 LC permitiu a transferência de uma pequena porção do eluente para o detector de UV e, subsequentemente, uma porção de 10% para ZQ MS. A fonte de electrovaporização foi regulada para uma voltagem capilar de 3,0 kV, voltagem do cone 30 V, 110°C de temperatura da fonte, 350°C de temperatura de dessolvatação, 600 L/h de fluxo do gás de dessolvatação e 60 L/h de fluxo de gás no cone. Para o analisador, o multiplicador foi regulado para 550 para o método preparativo.

Os dados de LC-MS analítica foram colhidos em três instrumentos designados como se segue: ZQ3, UPLC-TOF, e UPLC-SQD. ZQ3 é um HPLC Agilent 1100 equipado com um auto-injector HP Series 1100 e Waters Micromass ZQ2000 para ionização. O sistema usa uma coluna XBridge C18, 3,5µ de tamanho das partículas, 4,6x50 mm com uma fase móvel de Acetonitrilo (A) e 0,01% de Ácido Fórmico em água para HPLC (B) e o fluxo é de 1 ml/min. O método usado neste instrumento distingue-se por tempos de corrida de 4 ou 5 minutos, os perfis dos gradientes sendo os seguintes: 0,00 min 5%A, 2,00 min 90%A, 2,50 min 90%A, 3,00 min 5%A, 4,00 min 5%A para o método polar_4min; 0,00 min 1%A, 3,00 min 90%A, 3,50 min 90%A, 4,00 min 1%A, 5,00 min 1%A para o método vvpolar_5min; 0,00 min 5%A, 3,00 min 90%A, 3,50 min 90%A, 4,00 min 5%A, 5,00 min 5%A para o método polar_5min; e 0,00 min 25%A, 3,00 min 99%A, 3,50 min 99%A, 4,00 min 25%A, 5,00 min 25%A para o método não polar_5min. O

instrumento Waters Micromass ZQ2000 utiliza ionização por electrovaporização em modo positivo (ES+) ou negativo (ES-) e pode também utilizar ionização química à pressão atmosférica em modo positivo (AP+) ou negativo (AP-). UPLC-TOF é um sistema Waters UPLC-LCT Premier consistindo num UPLC ACQUITI equipado com um gestor de amostras ACQUITI e LCT Premier XE MS para ionização. Usa uma coluna ACQUITI UPLC BEH® C18 2,1×50mm 1,7µm com uma fase móvel de Acetonitrilo (A) e 0,01 % de ácido fórmico em água (B). O fluxo é de 0,6 ml/min, o tempo de corrida é 3 min, e o perfil do gradiente é 0,00 min 5%A, 0,2 min 5%A, 1,50 min 90%A, 2 min 90%A, 2,2 min 5% A, 5 min 5% A para o método polar_3min; Adicionalmente, o fluxo é de 0,7 ml/min, o tempo de corrida é de 2 min e o perfil de gradiente é 0,00 min 10%A, 1 min 90%A, 1,50 min 90%A, 1,6 min 10%A, 2 min 10% A, para o método polar_2min. O LCT Premier XE MS utilizou ionização por electrovaporização no modo positivo (ES+) ou negativo (ES-), assim como no modo W positivo (AP+) ou negativo (AP-). O sistema Waters UPLC-SQD consiste num gestor de amostras ACQUITI ligado a detectores ACQUITI SQ MS e ACQUITI PDA. Utiliza uma coluna ACQUITI UPLC BEH® C18 2,1×50mm 1,7µm com uma fase móvel de 0,1 % de ácido fórmico em água (A) e 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo (B). O fluxo é de 1,0 ml/min, o tempo de corrida é de 2 min, e o perfil do gradiente é de 0,00 min 85%A, 1,50 min 1%A, 1,80 min 1%A, 2,0 min 60% A para o método analítico_2 min; o fluxo é de 0,8 ml/min, o tempo de corrida é 2 min, e o perfil do gradiente é 0,00 min 60%A, 1,00 min 1%A, 1,85 min 1%A, 2,0 min 85% A para o método não polar_2 min; e o

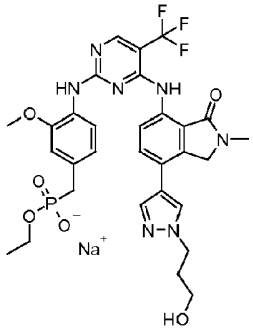
fluxo é 0,8 ml/min, o tempo de corrida é 2 min, e o perfil do gradiente é 0,00 min 30%A, 1,00 min 1%A, 1,85 min 1%A, 2,0 min 30% A para o método muito não polar_2 min. A detecção por UV é a 254 nm, e o MS ~utiliza ionização por electrovaporização no modo positivo (ES+). Todos os pontos de fusão foram determinados com um aparelho Mel-Temp II e não foram corrigidos. As análises dos elementos foram obtidas por Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA.



Exemplo 1: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfa-hexaciclo[21.5.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$.$0^{24,28}$] tetratriaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona 10-óxido e (10*S*)-10-etox-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfa-hexaciclo[21.5.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$.$0^{24,28}$]tetratriaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona 10-óxido

A uma suspensão em agitação de etil(4-{[4-({7-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de sódio (Composto 1A,

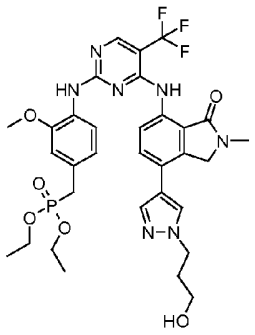
50,0 mg, 0,07 mmol) e PIBOP (191,7 mg, 0,3684 mmol) em 1,2-dicloroetano (50 ml) e DMF (10 ml) foi adicionado DIPEA (0,07 ml, 0,4 mmol) e agitou-se durante 3 d. A mistura de reacção foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado duas vezes com solução saturada de cloreto de sódio. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtradas, concentradas *in vacuo* e purificadas num sistema Teledine ISCO CombiFlash® Rf (eluindo com 1-10% MeOH:$CH_2Cl_2$). O material isolado foi purificado uma segunda vez, usando uma SFC [Tar; Cromegabond Piridil Amida (5µ, 120 Å, 15 cm x 20 mm); 0,2% isopropilamina em IPA, 40% gradiente isocrático] para dar o produto pretendido como 6,5 mg de um sólido amarelo claro. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,66 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,74-7,87 (m, 2H), 7,65 (d, $J$ = 8,6 Hz, 1 H), 7,24 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1 H), 7,05 (t, $J$ = 1,77 Hz, 1 H), 6,74 (td, $J$ = 2, 7,9 Hz, 1 H), 4,61 (d, $J$ = 2,3 Hz, 2H), 4,34 (t, $J$ = 5,7 Hz, 2H), 3,70-3,83 (m, 4H), 3,54-3,70 (m, 3H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,06-2,30 (m, 2H), 0,89 (t, $J$ = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): $m/z$ 658,20 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,32 min (UPLC-TOF: polar_3min).




Composto 1A: Etil(4-{[4-({7-[1-(3-hidroxipropil)-

1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de sódio

Uma suspensão de (4-{[4-({7-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1 B, 255 mg, 0,36 mmol) e iodeto de sódio (606 mg, 4,04 mmol) em 2-butanona (5 ml) foi sujeita a 7 horas de irradiação com micro-ondas a 120 °C. Um precipitado sólido, que foi removido por filtração, foi lavado várias vezes com acetona arrefecida em gelo e bem seco para dar o composto pretendido como 277 mg de um sólido amarelo claro. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,64 (s, 1 H), 9,26 (br s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,15 (br s, 2H), 7,71 (s, 1 H), 7,13 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,89 (d, $J$ = 7,8 Hz, 1 H), 6,45 (br s, 1 H), 4,60 (s, 2H), 4,19 (t, $J$ = 6,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,60-3,67 (m, 2H), 3,45 (q, $J$ = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,77 (d, $J$ = 19,7 Hz, 2H), 1,94 (quin, $J$ = 5,9 Hz, 2H), 0,94 (t, $J$ = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): $m/z$ 676,30 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,06 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Composto 1B: (4-{[4-({7-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

A uma solução de (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1E, 897 mg, 1,98 mmol) e 7-amino-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (Composto 1C, 634 mg, 2,21 mmol) em TFE (12 ml) foi adicionado TFA (654 mg, 5.74 mmol) e irradiado num reactor de micro-ondas durante 1h a 105 °C. A mistura de reacção foi transferida para um frasco de fundo redondo e concentrada *in vacuo*. Ao resíduo, dissolvido em MeOH e arrefecido até 0 °C, adicionou-se 7,0 M de $NH_3$ em MeOH (5 ml) e depois aqueceu-se à t.a. durante 2 h. A suspensão foi concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO CombiFlash® Rf (eluindo com 0-10% MeOH:$CH_2Cl_2$) para isolar o composto pretendido como 1,10 g de um sólido branco. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,72 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06-8,63 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H),

7,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,10 (br. t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,96 (br td, *J* = 2,3, 8,0 Hz, 1 H), 4,53-4,67 (m, 3H), 4,21 (t, *J* = 7,20 Hz, 2H), 4,00 (qd, *J* = 7,1, 8,1 Hz, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,36 (d, *J* = 20 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,97 (quin, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 704,23 (100) $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 3,73 min (ZQ3: polar_5min).

Composto 1C: 7-Amino-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

Uma suspensão de 4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-7-nitro-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-ona (Composto 1D, 920 mg, 2,91 mmol) e 10% Pd/C (50 % $H_2O$) (1,41 g, 0,66 mmol) em EtOH (85 ml) foi hidrogenadq à t.a. durante 2 h. A mistura bruta foi filtrada através de uma almofada de Celite, lavada exaustivamente com MeOH e EtOAc, concentrada *in vacuo*, e purificada usando um sistema Teledine ISCO CombiFlash® Rf (eluindo com 0-5% MeOH:$CH_2Cl_2$) para isolar o composto pretendido como 634 mg de um sólido castanho claro. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,93 (d, *J* = 0,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,05 (s, 2H), 4,59 (t, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,45 (s, 2H), 4,17 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,41 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,94 (quin, *J* = 6,1 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* 287,13 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,89 min (UPLC-TOF: polar_3min).

Composto 1 D: 4-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-

4-il]-2-metil-7-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

Uma suspensão de 2-metil-7-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (Composto 1l, 1,825 g, 5,736 mmol), 3-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ol (1,45 g, 7,07 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno]dicloropaládio (II), complexado com diclorometano (1:1) (510 mg, 0,62 mmol), e carbonato de potássio (2,4 g, 17,3 mmol) em dioxana (20 ml) e $H_2O$ (5 ml) foi irradiada num reactor de micro-ondas durante 45 min a 100 °C. A mistura de reacção foi vertida sobre água e extraída com $CH_2Cl_2$ três vezes. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtradas, concentradas *in vacuo* e purificadas usando um sistema Teledine ISCO CombiFlash® Rf (eluindo com 0-15% MeOH:$CH_2Cl_2$) para isolar o composto pretendido como 920 mg de um sólido amarelo. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,35 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,99 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1 H), 7,88 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2H), 4,63 (t, $J$ = 5,1 Hz, 1 H), 4,25 (t, $J$ = 7,1 Hz, 2H), 3,43 (q, $J$ = 6,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,98 (quin, $J$ = 6,6 Hz, 2H). HRMS (ESI): $m/z$ 317,11 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,91 min (UPLC-TOF: polar_3min).

Composto 1E: (4-{[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Dicloreto de zinco 1,0 M em éter (4,07 ml, 4,07 mmol) foi adicionado a uma solução de 2,4-dicloro-5-

trifluorometilpirimidina comercial (0,8 g, 3,70 mmol) em 1,2-dicloroetano (6,7 ml) e t-BuOH (6,7 ml). Após 30 minutos adicionou-se (4-amino-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1F, 1,01 g, 3,70 mmol) seguido de trietilamina (0,567 ml, 4,07 mmol) mantendo a temperatura a ~25 °C). A mistura de reacção foi deixada a agitar à t.a. durante a noite antes de ser parada com $NaHCO_3$ sat. aq. (10 ml). A mistura resultante foi extraída com EtOAc (15 ml) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (10 ml), seca sobre $NaSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo. Este material bruto foi inicialmente purificado usando um sistema Teledine ISCO CombiFlash® Rf eluindo com 0 - 5% MeOH em DCM seguido de HPLC preparativa (MDP) para dar 1,09g do composto do título (70 %). $^1H$ NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 1,28 (t, *J*= 7,1 Hz, 6 H), 3,23 – 3,29 (m, 2 H), 3,90 – 3,95 (m, 3 H), 4,01 – 4,13 (m, 4 H), 6,90 – 6,96 (m, 1 H), 7,03 (m, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H).

Composto 1F: (4-amino-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

A uma solução de (3-metoxi-4-nitrobenzil)fosfonato dietílico (Composto 1G, 1,07 g, 3,54 mmol) em etanol (10,0 ml) foi adicionado paládio 10% p em carbono activado (0,38 g). A mistura de reacção foi sujeita a vácuo e gaseada com hidrogénio gasoso (3x) e deixada a agitar em atmosfera de hidrogénio 16 h. A mistura de

reacção foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar o composto do título como 0,78 g de um óleo laranja (80%). Este material foi usado em reacções sucessivas sem posterior purificação. MS (ESI): *m/z* 274,01 $[M+H]^+$.

Composto 1G: (3-Metoxi-4-nitrobenzil)fosfonato dietílico

Uma mistura de 4-(clorometil)-2-metoxi-1-nitrobenzeno (Composto 1H, 1,1 g, 5,46 mmol) e trietilfosfito (1,09 g, 6,55 mmol) foi aquecida a 100°C durante 16 h num tubo fechado. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo negro. O material bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica num sistema Teledine ISCO CombiFlash® Rf usando DCM/MeOH (100:0 → 95:5) como eluente para dar o composto do título como 1,08 g de um óleo laranja (65%). MS (ESI): *m/z* 304,0902 $[M+H]^+$.

Composto 1H: 4-(Clorometil)-2-metoxi-1-nitrobenzeno

Uma mistura de (3-metoxi-4-nitrofenil)metanol (0,5 g, 2,73 mmol) e cloreto de tionilo (0,3 ml, 4,09 mmol) foi aquecida a refluxo durante 12 h. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título como um sólido acastanhado, 0,55 g (100% de rendimento). Este material foi usado em reacções sucessivas

sem mais purificação. $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 4,00 (s, 3 H), 4,60 (s, 2 H), 7,05 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H). MS (ESI): *m/z* 202,03 $[M+H]^+$ (UPLC-TOF: polar_3min).

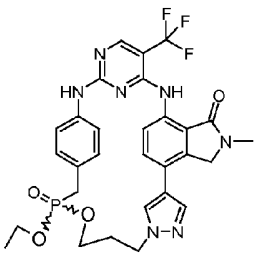
Composto 1I: 2-Metil-7-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

Uma mistura de $Pd_2(dba)_3$ (2,02 g, 2,21 mmol) e triciclo-hexilfosfano (2,48 g, 8,85 mmol) em dioxana desgaseada com azoto (375 ml) foi agitada durante 30 minutos e subsequentemente tratada com 4-bromo-2-metil-7-nitro-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (Composto 1L, 20,0 g, 73,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (24,4 g, 96 mmol) e KOAc (11,58 g, 118,1 mmol) e aquecida a refluxo durante 6 h. A mistura de reacção arrefecida foi filtrada e evaporada até secagem. O resíduo foi triturado com éter diisopropílico (100 ml) e filtrado para dar 2-metil-7-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (3) como um sólido amarelo (16,0 g, 68%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,34 (s, 12H), 3,24 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,68 (d, *J* =7,5 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H).

Composto 1L: 4-Bromo-2-metil-7-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

Uma solução 8M de metilamina em etanol (10 ml, 80 mmol) foi adicionada a uma solução de 3-bromo-2-

(bromometil)benzoato de metilo em THF (30 ml) e deixada a agitar durante 2h. A mistura de reacção foi concentrada até secagem e o resíduo foi triturado com água. Os sólidos produzidos foram colhidos por filtração e secos para dar 4-bromo-2-metil-2,3-di-hidroisoindol-1-ona que foi usada imediatamente no passo seguinte. A uma suspensão fria de 4-bromo-2-metil-2,3-di-hidroisoindol-1-ona (60 g, 265 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (60 ml) adicionou-se uma mistura pré-arrefecida de ácido nítrico concentrado (12,5 ml, 265 mmol) e ácido sulfúrico concentrado (60 ml) ao longo de 20 min. A mistura de reacção foi agitada durante 30 min a 0 °C e 2h à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi vertida sobre uma mistura de gelo e água (300 ml) e o precipitado que se formou foi colhido por filtração e lavado com água (3x100 ml). Os sólidos foram suspensos em isopropanol (200 ml) e aquecidos num banho de vapor durante 10 minutos. A mistura foi arrefecida e o sólido foi colhido por filtração e seco ao ar para dar 53 g do composto do título (74 %). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,22 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H).



Exemplo 2: (10*S*)-10-Etoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-

fosfa-hexaciclo[21.5.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$.$0^{24,28}$]tetratriaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona 10-óxido e (10R)-10-etoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfa-hexaciclo [21.5.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$.$0^{24,28}$]tetratriaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona 10-óxido

Este material foi preparado de forma análoga ao do Exemplo 1 usando etil(4-{[4-({7-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de sódio (Composto 2A). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,75 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,40 (d, $J$ = 0,50 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,83 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1 H), 7,67 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1 H), 7,24 (d, $J$ = 8,1 Hz, 2H), 6,96 (dd, $J$ = 2,3, 8,6 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,38 (t, $J$ = 5,8 Hz, 2H), 3,80-3,93 (m, 2H), 3,68 (tt, $J$ = 5,4, 10,4 Hz, 1 H), 3,44-3,56 (m, 1 H), 3,11-3,27 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,05-2,24 (m, 2H), 1,07 (t, $J$ = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): $m/z$ 628,17 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 1,30 min (ZQ3: polar_5min).

Composto 2A: Etil(4-{[4-({7-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de sódio

Preparado de forma análoga ao Composto 1A usando (4-{[4-({7-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 2B). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,66 (br s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,46-9,05 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,10-7,53 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,70 (quin, *J* = 7 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,84 (d, *J* = 20,2 Hz, 2H), 1,96 (quin, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H) [OH protãoo obscurecido]. HRMS (ESI): *m/z* 646,14 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,16 min (UPLC-TOF: polar_3min).

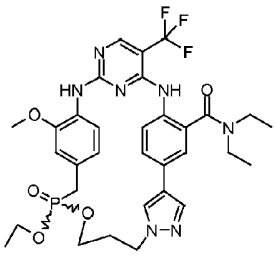
Composto 2B: (4-{[4-({7-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Este composto foi preparado de forma análoga ao Composto 1B usando (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 2C) e 7-amino-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (Composto 1C) $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,69 (br s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,34 (dd, *J* = 2,4, 8,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,01-4,12 (m, 4H), 3,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,29 (d, *J* = 20,7 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,10 (quin, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,26

(t, *J* = 7,1 Hz, 6H). MS (ES+): m/z 674,21 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,33 min (UPLC-TOF: polar_3min).

Composto 2C: (4-{[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Preparado de forma análoga ao Composto 1E substituindo o Composto 1F com dietil-4-aminobenzil fosfonato. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 1,22 – 1,32 (m, 6 H), 3,17 – 3,28 (m, 2 H), 3,98 – 4,10 (m, 4 H), 7,30 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 8,63 (s, 1 H).



Exemplo 3: (10*S*)-10-Etoxi-N,N-dietil-14-metoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-etoxi-N,N-dietil-14-metoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

A uma suspensão em agitação de hidrogeno-(4-{[4-({2-(dietilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 3A, 167,1 mg, 0,237 mmol) e (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio hexafluorofosfato (739,4 mg, 1,42 mmol) em 1,2-dicloroetano (200 ml) e DMF (30 ml), adicionou-se DIPEA (0,2 ml, 1 mmol) e a reacção foi agitada durante 24hrs. A mistura de reacção foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com uma solução semi-saturada de bicarbonato de sódio(1x) e depois com solução saturada de cloreto de sódio (2x). As fases aquosas foram novamente extraídas com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar um sólido. A mistura bruta foi purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 10% MeOH em DCM] para dar o produto pretendido (69,7 mg, 43%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,24 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 1 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,18 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1 H), 4,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,96 - 4,07 (m, 2H), 3,76 - 3,87 (m, 5H), 3,36 - 3,46 (m, 2H), 2,98 - 3,13 (m, 4H), 2,29 (quin, J = 5,8 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,72 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 688,81 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,14 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 3A: Hidrogeno(4-{[4-({2-

(dietilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Uma mistura de (4-{[4-({2-(dietilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 3B, 228 mg, 311 µmol), iodeto de sódio (158 mg, 1,06 mmol) em piridina (3,52 ml) foi agitada a refluxo durante 16 hrs depois concentrada *in vacuo* para dar um sólido que foi purificado por um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [gradiente de eluição: 5%→ 95% MeOH em água ao longo de 25 CV usando uma coluna C-18 RP] para dar o produto pretendido (167 mg, 76%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,01 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,99 (br. s., 1 H), 6,52 (br. s., 1 H), 4,32 (t, J = 6,69 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,71 - 3,80 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,14 - 3,23 (m, 2H), 2,85 (d, J = 19,96 Hz, 2H), 2,07 - 2,16 (m, 2H), 1,11 (t, J = 6,82 Hz, 6H), 0,90 (br. s., 3H). MS (ESI): *m/z* 706,80 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,07 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 3B: (4-{[4-({2-(Dietilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparado de forma análoga ao Composto 1B usando (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1E, 282,1 mg, 0,62 mmol) e 2-amino-N,N-dietil-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]benzamida (Composto 3C, 196,7 mg, 0,62 mmol) para dar 228 mg do composto do título (50%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,33 (br. s., 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 2,02, 8,34 Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 6,97 (br. s., 1 H), 6,57 (br. s., 1 H), 4,32 (t, J = 6,95 Hz, 2H), 3,99 (quin, J = 7,14 Hz, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 3,08 - 3,22 (m, 4H), 2,11 (quin, J = 6,57 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,07 Hz, 6H), 1,11 (t, J = 6,95 Hz, 3H), 0,97 (br. s., 3H). MS (ESI): *m/z* 734,85 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,22 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 3C: 2-Amino-N,N-dietil-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]benzamida

Uma suspensão de 2-amino-5-bromo-N,N-dietilbenzamida (Composto 3D, 326 mg, 1,20 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 3E, 0,33 g, 1,32 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno]dicloropaládio(II) complexo com diclorometano (1:1) (106,8 mg, 0,13 mmol) e carbonato de potássio (0,50 g, 3,64 mmol) em 1,4-dioxana (4 ml, 50 mmol) e $H_2O$ (1 ml, 60 mmol) foi sujeita a vácuo e adicionado árgon (3x). A amostra foi irradiada num reactor de microondas durante 30 min a 100 °C. O produto bruto foi

concentrado *in vacuo* para dar um sólido e purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 5% MeOH em DCM] para dar o produto pretendido (197 mg, 52%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,86 (d, J = 0,51 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 0,76 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 2,02, 8,34 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 4,24 (t, J = 6,82 Hz, 2H), 3,33 - 3,60 (m, 6H), 2,05 (quin, J = 6,57 Hz, 2H), 1,04 - 1,35 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 317,59 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,74 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 3D: 2-Amino-5-bromo-N,N-dietilbenzamida

Uma solução de anidrido 5-bromoisatóico (2,00 g, 8,26 mmol) em THF (53,62 ml, 661,1 mmol) foi tratado com dietilamina (1,28 ml, 12,40 mmol) e deixado a agitar durante a noite à t.a. A mistura foi concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 4% MeOH in DCM] para dar 326 mg do composto do título (15%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,24 (dd, J = 2,27, 8,84 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 3,43 (br. s., 4H), 1,18 (br. s., 6H). MS (ESI): *m/z* 271,41 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,09 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

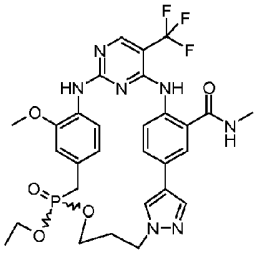
Composto 3E: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol

Uma mistura desoxigenada de 1-[3-(benziloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (Composto 3F, 505 mg, 1,48 mmol) e 10% Pd-C (100 mg) em EtOH (15 ml) foi agitada numa atmosfera de hidrogénio durante a noite. A mistura de reacção foi filtrada através de uma almofada de celite e evaporada sob pressão reduzida para dar o produto pretendido como 370 mg de um óleo amarelo claro (99%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1 H), 4,32 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,63 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,06 (m, 3H), 1,33 (s, 12H).

Composto 3F: 1-[3-(Benziloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole

Uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (5,0 g, 26 mmol), carbonato de potássio (4,27 g, 30,9 mmol) e 1-bromo-3-benziloxipropano (6,20 g, 27,0 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada a 80 °C durante a noite, parada com água (20 ml) e extraída com EtOAc (100 ml). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 30 ml), solução saturada de cloreto de sódio (30 ml), seca sobre sulfato de cobre anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (sistema ISCO: EtOAc/Heptano = 30-70%) para dar 7,67 g do composto do título como um óleo amarelo claro (87%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,80 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,30-7,36 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,28 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,33 (s, 12H). MS (ES+): m/z = 343,36 [$MH^+$]. HPLC: $t_R$ = 4,20 min (ZQ3: polar_5 min).



Exemplo 4: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$^{12,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido.

Este material foi preparado de forma similar ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 4A, 173 mg, 260 mmol) para dar 70 mg do produto pretendido (41%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,26 (s, 2H), 8,02 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 2,15, 8,46 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 6,57, 8,34 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 1,77 Hz, 1H), 6,41 (td, J = 2,27, 8,34 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 5,94 Hz, 2H), 3,94 - 4,06 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,62 - 3,80 (m, 2H), 3,11 - 3,28 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,19 - 2,31 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,07 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 646,69 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,10 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 4A: Hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparado de modo análogo ao Composto 3A com (4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (234 mg, 338 µmol) para dar 156 mg do produto pretendido (70%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,30 – 8,36 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 2,02, 8,59 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,30 (t, J = 6,82 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (t, J = 6,95 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 2,92 – 3,02 (d, J = 21,9 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,10 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 6,95 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 664,21 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,13 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 4B: (4-{[4-({4-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)-fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)-fosfonato dietílico

Preparado de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 2-amino-5-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida (Composto

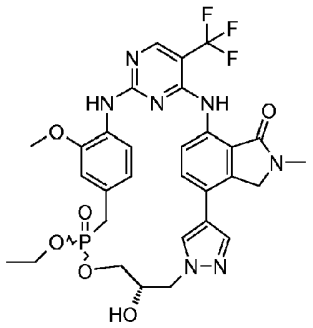
4C, 330 mg, 1,2 mmol) para dar o composto do título como um sólido amarelo claro. MS (ESI): m/z = 692,59 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,11 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 4C: 2-Amino-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida

Preparado de forma análoga ao Composto 3C substituindo o Composto 3D com 2-amino-5-bromo-N-metil-benzamida (920 mg, 4,0 mmol) para dar o composto do título como 0,35 g de um sólido branco (32%, em dois passos). $^1H$ NMR ($CDCl_3$+$CD_3OD$, 400 MHz): δ = 7,65 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,21 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,00 (m, 2H). MS (ESI): m/z = 275,29 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 2,50 min (ZQ3: polar_5 min).

Composto 4D: 2-Amino-5-bromo-N-metil-benzamida

A uma solução de anidrido 5-bromoisatóico (4,84 g, 20,0 mmol) em THF (20 ml) adicionou-se 2M $MeNH_2$/THF (15 ml, 30 mmol). A mistura resultante foi agitada à t.a. durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o material bruto foi usado no passo seguinte sem mais purificação. MS (ESI): m/z = 229,03/231,06 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 3,14 min (ZQ3: polar_5 min).



Exemplo 5: (7S, 10*S*)-10-Etoxi-7-hidroxi-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfa-hexaciclo [21.5.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$.$0^{24,28}$] tetratriaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona 10-óxido e (7S, 10R)-10-etoxi-7-hidroxi-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfa-hexaciclo[21.5.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$.$0^{24,28}$] tetratriaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona 10-óxido.

Este material foi preparado de modo análogo ao Exemplo 3 usando hidrogeno[4-({4-[(7-{1-[(2*S*)-2,3-di-hidroxipropil]-1*H*-pirazol-4-il}-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibenzil]fosfonato de etilo (Composto 5A, 180 mg, 260 mmol) para dar 2,8 mg do produto pretendido (1,6%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,30 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 - 7,81 (m, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,50 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1 H), 4,64 - 4,71 (m, 1 H), 4,57 - 4,62 (m, 1 H), 4,37 - 4,55 (m, 2H), 4,26 (d, J = 7,1 Hz,

1 H), 3,83 - 3,94 (m, 5H), 3,72 (ddd, J = 7,1, 8,3, 10,1 Hz, 1 H), 3,37 - 3,64 (m, 2H), 3,09 - 3,22 (m, 4H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 674,63 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,05 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 5A: Hidrogeno[4-({4-[(7-{1-[(2*S*)-2,3-di-hidroxipropil]-1*H*-pirazol-4-il}-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibenzil] fosfonato de etilo

Este material foi preparado de forma análoga à do Composto 3A usando [4-({4-[(7-{1-[(2*S*)-2,3-di-hidroxipropil]-1*H*-pirazol-4-il}-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il)amino]-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibenzil] fosfonato dietílico (Composto 5B, 254 mg, 353 µmol) para dar 184mg do produto pretendido (75%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,42 (br. s., 1H), 8,20 (br. s., 1H), 8,08 - 8,16 (m, 1H), 8,06 (br. s., 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (br. s., 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 4,17, 14 Hz, 3H), 4,16 - 4,26 (m, 1 H), 4,07 (dd, J = 4,6, 7,3 Hz, 1 H), 3,88 - 3,97 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,10 (br. s., 3H), 3,01 - 3,08 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 692,21 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,10 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 5B: [4-({4-[(7-{1-[(2*S*)-2,3-Di-hidroxipropil]-1*H*-pirazol-4-il}-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-

il}amino)-3-metoxibenzil]fosfonato dietílico

Preparado de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 7-amino-4-(1-{[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (Composto 5C, 337 mg, 742 µmol) para dar 254 mg do produto pretendido (48%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,49 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 - 7,77 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,37 (dd, J = 4,3, 13,9 Hz, 1H), 4,15 - 4,24 (m, 1 H), 4,00 - 4,14 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,52 - 3,56 (m, 2H), 3,35 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,26 (dt, J = 2,7, 7 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 720,23 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,12 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 5C: 7-Amino-4-(1-{[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

Preparado de forma análoga ao Composto 1C substituindo o Composto 1D com 4-(1-{[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-7-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (Composto 5D, 1,96 g) para dar 1,03 g do produto pretendido (90%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,96 (d, J = 0,5 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,07 (s, 2H), 4,38 - 4,47 (m, 3H), 4,24 (dd, J = 1,4, 5,7 Hz, 2H), 4,01 (dd, J = 6,3, 8,6 Hz, 1 H), 3,78 (dd, J = 5,7,

8,5 Hz, 1 H), 3,03 (s, 3H), 1,24 - 1,35 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 343,15 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,09 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 5D: 4-(1-{[(4*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-7-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

Preparado de forma análoga ao Composto 3C substituindo o Composto 3D com o Composto 1L e o Composto 3E com 1-{[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (Composto 5E) para dar 1,96 g do produto pretendido (99%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 - 7,85 (m, 2H), 7,74 - 7,80 (m, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 1H), 4,46 - 4,58 (m, 3H), 4,36 (dd, J = 5,05, 13,39 Hz, 2H), 4,14 (dd, J = 6,44, 8,72 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 6,06, 8,59 Hz, 1 H), 3,24 (s, 3H), 1,34 - 1,44 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 373,16 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,16 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 5E: 1-{[(4*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazole

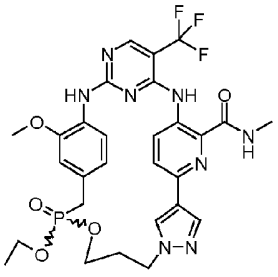
Cloreto de isopropilmagnésio em THF (2,0 M, 6,91 ml, 13,82 mmol) foi adicionado a uma solução 1-{[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-4-iodo-1*H*-pirazole (Composto 5F, 2,13 g, 6,91 mmol) em THF (60 ml, 800 mmol) à t.a.. Após 10 minutos, a mistura foi tratada com 2-metoxi-

4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,40 ml, 20,74 mmol) e agitada durante mais 20 minutos à t.a. A reacção foi então parada com $NH_4Cl$ saturado e a mistura foi concentrada *in vacuo* para dar um sólido. O produto bruto foi dissolvido em DCM, lavado com água (2x), seco com sulfato de sódio, filtrado e concentrado *in vacuo* para dar um óleo límpido. O material bruto foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0→ 20% EtOAc/hexanos] para dar 1,12 g do composto do título (53%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,74 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 4,36 - 4,44 (m, 1 H), 4,21 - 4,34 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 6,3, 8,6 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 5,9, 8,7 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 1,25 (s, 12 H). MS (ESI): *m/z* 309,00 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,42 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 5F: 1-{[(4*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-4-iodo-1*H*-pirazole

Uma mistura de 4-iodopirazole (1,40 g, 7,21 mmol), (*R*)-(-)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil p-toluenossulfonato (2,27 g, 7,93 mmol), $Cs_2CO_3$ (3,52 g, 10,8 mmol) e DMF (10 ml, 100 mmol) foram aquecidos a 100 °C durante 16 hrs. A mistura de reacção foi diluída com EtOAc, lavada com água (2x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* para dar um sólido que foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 20% EtOAc/Heptano] para dar 2,13 g do composto do título (96%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1 H), 4,43 (dd, J = 4,8, 6,1 Hz, 1 H), 4,24 - 4,28 (m,

2H), 4,08 (dd, J = 6,3, 8,8 Hz, 1 H), 3,76 (dd, J = 6,1, 8,6 Hz, 1 H), 1,39 (s, 3H), 1,34 - 1,37 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 309,01 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,26 min (UPLC-TOF: polar_3 min).



Exemplo 6: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28),18,20,23,26, 29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Este material foi preparado de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 6A, 227 mg, 0,342 mmol). Este composto requer purificação adicional usando cromatografia de permuta iónica (coluna SCX, eluindo

primeiro com 3 volumes de coluna de MeOH seguido de 3 volumes de coluna de $NH_3$/MeOH) para isolar o composto do título como 84 mg um sólido branco (30%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 10,84 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (q, J = 5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,43 (td, J = 2,2, 8,3 Hz, 1 H), 4,38 - 4,53 (m, 2H), 4,04 - 4,15 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,69 - 3,83 (m, 2H), 3,14 (d, J = 21 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 21 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,21 - 2,35 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 647,73 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,19 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 6A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparado de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 6B, 0,330 g, 0,476 mmol) para isolar 227 mg do composto do título (72%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,47 (s, 1 H), 9,43 (br. s., 1 H), 8,79 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,16 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7,04 - 7,12 (m, 2H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,38 (br. s., 1H), 4,14 - 4,21 (m, 2H), 3,67 - 3,69 (m, 3H), 3,61 -

3,67 (m, 2H), 3,43 - 3,49 (m, 2H), 2,85 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,76 (d, J = 19,7 Hz, 2H), 1,92 (quin, J = 5,9 Hz, 2H), 1,54 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* 665,72 $[M+1]^+$; UPLC: $t_R$ = 1,11 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 6B: (4-{[4-({6-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparado de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6C, 220,0 mg, 0,7991 mmol) para dar 337 mg do composto do título (68%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,19 (s, 1H), 9,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,36 - 8,44 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (br. s., 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,95 (td, J = 2,3, 8 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,97 - 4,11 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 21,1 Hz, 2H), 3,09 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,11 (quin, J = 5,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 6H) [OH protão obscurecido]. MS (ES+): *m/z* 693,75 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,24 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 6C: 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Preparado de forma análoga ao Composto 3C substituindo o Composto 3D com 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6D 700 mg, 3 mmol) para isolar 386 mg do composto do título como uma espuma higroscópica (46%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (br. s., 1 H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,95 (br. s., 2H), 4.34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,68 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 5.01 Hz, 3H), 2,58 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 2,11 (td, J = 6, 12,3 Hz, 2H).

Composto 6D: 3-Amino-6-bromo-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Uma solução 10M de metilamina em $H_2O$ (30,0 ml, 386 mmol) foi adicionada a um reactor de ácido inoxidável contendo éster etílico do ácido 3-amino-6-bromopiridina-2-carboxílico (Composto 6E, 7,614 g, 31,07 mmol) em MeOH (20,0 ml). O reactor foi fechado e aquecido a 100°C durante 16 horas. A mistura de reacção arrefecida foi transferida para um frasco de fundo redondo e concentrada *in vacuo* formando um precipitado amarelo que foi colhido por filtração. Formou-se mais precipitado no filtrado, o qual foi igualmente colhido. Os precipitados combinados foram secos *in vacuo* para dar o composto do título como 6,18g de um sólido amarelo. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (br. s., 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,02 (br. s., 2H), 2,97 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

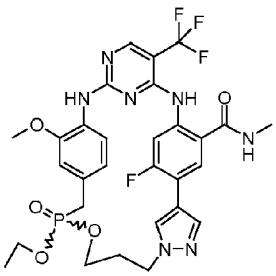
Composto 6E: Éster etílico do ácido 3-amino-6-

bromopiridina-2-carboxílico

Uma suspensão de 3-aminopicolinato etílico (Composto 6F, 4,15 g, 25,0 mmol) em $H_2O$ (30,0 ml) foi tratada com ácido sulfúrico suficiente para permitir a dissolução (~ 1ml). 2ml do total de 10,7ml de ácido acético a ser usado nesta reacção foi adicionado de modo a tornar a mistura de reacção homogénea na sua maioria. Uma solução de bromo (1,29 ml, 25,0 mmol) no restante AcOH (8,7 ml) foi adicionada gota a gota à mistura de reacção sob agitação forte formando um precipitado laranja. A mistura foi deixada a agitar durante 15 min. A suspensão espessa amarelão-laranja resultante foi filtrada para colher um precipitado amarelo. O filtrado foi neutralizado com $K_2CO_3$ aquoso saturado e o precipitado adicional que se formou foi colhido por filtração e combinado com o precipitado anteriormente colhido. Os precipitados combinados foram secos e recristalizados em EtOH (durante a noite no escuro) para isolar 4,24g de cristais amarelo claro. O licor mãe foi purificado num sistema ISCO Combiflash eluindo com 0 - 5% MeOH/DCM para isolar mais 0,58g do produto pretendido para um total de 4,82g (79%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,90 (br. s., 2H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 244,94 (100), 246,92 (100) $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 3,45min (ZQ3: polar_5min).

Composto 6F: 3-Aminopicolinato de etilo

Uma solução de ácido 3-aminopicolínico (5,00 g, 36,2 mmol) em EtOH (70 ml) e ácido sulfúrico concentrado (6,0 ml, 110 mmol) foi aquecida a 100°C e agitada durante 5 dias. A mistura arrefecida foi concentrada para -20 ml e vertida sobre gelo. Esta mistura foi tratada com amónia aquosa ($NH_4OH$, conc) até pH >7. Esta foi extraída duas vezes com 100ml EtOAc. A fase aquosa basificada foi saturada com sal e extraída novamente com 100mlde EtOAc (2X). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com $Na_2SO_4$, filtradas e concentradas para dar 4,15g de um sólido branco (69%). $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,67 (br. s., 2H), 7,17 - 7,22 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 4, 1,5 Hz, 1H). MS (ESI): $m/z$ = 167,06 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 2,76 min (ZQ3: vvpolar_5min).



Exemplo 7: (10*S*)-10-Etoxi-26-fluoro-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-etoxi-26-fluoro-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16, 18,22,28-hexaaza-

10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$] hentriaconta-1(25), 2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Este material foi preparado de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({5-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 7A, 50,0 mg, 0,0734 mmol) para dar 7,4 mg do composto do título (15% de rendimento). $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,50 - 6,54 (m, 1H), 4,48 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,88 - 3,97 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 - 3,79 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 21,5 Hz, 1H), 3,23 (d, *J* = 21,5 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,26 (quin, *J* = 6 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 664,18 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,39 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 7A: Hidrogeno(4-{[4-({5-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparado de forma análoga ao Exemplo 3A usando (4-{[4-({5-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto

7B) para dar o composto do título. $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8,36 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (quin, *J* = 7 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2,94 - 3,04 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,10 (quin, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 682,21 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,16 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 7B: (4-{[4-({5-Fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Uma suspensão de (4-{[4-{[4-bromo-5-fluoro-2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 7C, 400 mg, 0,60 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 3E 258 mg, 1,02 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfano)ferroceno] dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (1:1) (49,17 mg, 0,06 mmol), e carbonato de potássio (252 mg, 1,82 mmol) em 1,4-Dioxana (2 ml) e $H_2O$ (0,5 ml) foi sujeito a vácuo e aspergido com azoto (3x). A amostra foi irradiada no micro-ondas 100 °C durante 1,5 horas. A mistura de reacção foi filtrada. O filtrado foi parado com água (10 ml) e extraído com EtOAc (20 ml). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (15 ml), seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob

pressão reduzida para dar um óleo castanho. O material bruto foi purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando DCM/MeOH (100:0 → 85:15) para dar o composto do título como 345 mg de um sólido amarelo (81%). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ = 11,84 (s, 1H), 8,94 (s, 1 H), 8,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,86 (ddd, *J* = 1,8, 2,2, 8,4 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 5,1 Hz, *1*H), 4,23 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,91 - 4,00 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,96 (quin, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 710,22 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,42 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

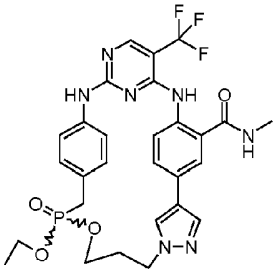
Composto 7C: (4-{[4-{[4-Bromo-5-fluoro-2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 2-amino-5-bromo-4-fluoro-*N*-metilbenzamida (Composto 7D, 0,327 g, 1,32 mmol) para o composto do título como 642 mg de um sólido branco (88% de rendimento). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 11,94 (br. s., 1H), 9,15 (br. s., 1H), 8,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,53 (br. s., 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,82 - 6,90 (m, 1 H), 3,93 - 4,02 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,18 - 3,27 (m, 2H), 2,77 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z*

664,09 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,60 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 7D: 2-amino-5-bromo-4-fluoro-*N*-metilbenzamida

A uma solução de ácido 2-amino-5-bromo-4-fluorobenzóico (2,00 g, 8,55 mmol), cloreto de metilamina (0,692 g, 10,2 mmol), TBTU (2,74 g, 8,55 mmol) e DIPEA (4,46 ml, 25,6 mmol) em DCM (15,0 ml) foi agitada à t.a. durante 30 minutos. A reacção foi parada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml) e extraída com DCM (15 ml). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (10 ml), seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo. O material bruto foi purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando DCM/MeOH (100:0→ 95:5) como eluente para dar o composto do título como 2,54 g de um sólido branco. $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 6,11 (br. s., 1H), 5,66 (br. s., 2H), 2,96 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 248,91 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 3, 26 min (ZQ3: polar_5 min).



Exemplo 8: (10*S*)-10-Etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-

fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-Etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo (Composto 8A, 447 mg, 705 mmol) para dar 182 mg do composto do título (42%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,28 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89 - 4,01 (m, 2H), 3,65 - 3,78 (m, 2H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,21 - 2,30 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 616,68 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,03 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

**Composto 8A: Hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo**

Este composto foi preparado usando o procedimento do Exemplo 3A com (4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-

pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 8B, 550 mg, 831 µmol) para dar 447 mg do composto do título (85%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,34Hz, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,90-2,94 (m, 4H), 2,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 634,66 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,96 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 8B: (4-{[4-({4-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1E com o Composto 2C e substituindo o Composto 1C com 2-amino-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida (Composto 8C, 517 mg, 1,22 mmol) para dar 550 mg do composto do título (68%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,36 (br. s., 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 2,4, 8,5 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,98-4,10 (m, 4H), 3,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z*: 662,74 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,11 min (UPLC-SQD:

analítico_2min).

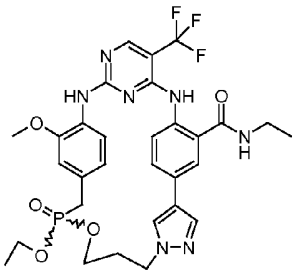
Composto 8C: 2-Amino-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1D usando 2-amino-5-bromo-n-metil-benzamida (Composto 87D, 600 mg, 2,62 mmol) para dar 335 mg do composto do título (47%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,25 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,06 (quin, J = 6,5 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* 275,57 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,55 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Exemplo 8D: 2-Amino-5-bromo-*N*-metilbenzamida

Ácido 2-amino-5-bromobenzóico (80 g, 0,37 mol) foi dissolvido em MeOH (600 ml) e $H_2SO_4$ concentrado (50 ml) foi adicionado lentamente. A mistura de reacção foi sujeita a refluxo durante 72 h, depois concentrada. Adicionou-se solução de NaOH para ajustar o pH a 10-11. A mistura foi extraída com EtOAc (3 × 500 ml). A fase orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, concentrada para dar o composto pretendido (65 g, rendimento: 76 %) como um óleo incolor, que é usado directamente no passo seguinte sem purificação. Uma mistura de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo e $CH_3NH_2.H_2O$ (1000 ml) foi agitado a 80 °C durante a noite num tubo de pressão. A mistura foi diluída com $H_2O$ (1000 ml) e

extraída com EtOAc (3 × 500 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, concentradas para dar o composto do título (55 g, rendimento: 87 %) como um sólido cinzento. $^1H$ NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 5,48 (s, br, 2H), 6,04 (s, br, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).



Exemplo 9: (10*S*)-10-Etoxi-N-etil-14-metoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-etoxi-N-etil-14-metoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 9A, 349 mg, 0,52 mmol) para dar 107 mg do composto do título

(31%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,96 - 4,06 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 - 3,78 (m, 2H), 3,31 (m, 2H, obscurecido), 3,16 - 3,27 (m, 2H), 2,19 - 2,29 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 660,75 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,16 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 9A: l Hidrogeno(4-{[4-({2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-methxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 9B, 570 mg, 808 µmol) para dar o composto do título como 349 mg de um sólido branco (65%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (quin, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 2,10 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,12-1,17 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 678,74 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,07 min (UPLC-SQD:

analítico_2min).

Composto 9B: (4-{[4-({2-(Etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B usando (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 9C, 455 mg, 1,00 mmol) e 2-amino-N-etil-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]benzamida (364 mg, 884 µmol) para dar o composto do título como 570 mg de um sólido (570 mg, 91%). 1H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,27-8,32 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (td, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,98-4,07 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,17-3,27 (m, 2H), 2,10 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,19-1,27 (m, 9H). MS (ESI): *m/z* 706,82 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,24 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

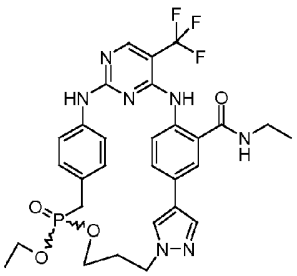
Composto 9C: 2-amino-N-etil-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]benzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C substituindo o Composto 3D com 2-amino-5-bromo-N-etilbenzamida (Composto 9D, 1,40 g, 5,77 mmol) para dar 729 mg do composto do título (37%).$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ

7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,06 (quin, J = 6,6 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 289,32 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,63 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 9D: 2-amino-5-bromo-N-etilbenzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3D substituindo dietilamina com etilamina para dar 1,41 g do produto do título (70%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 243,33 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,98 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 10: (10*S*)-10-etoxi-N-etil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-N-etil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-

fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido.

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo (Composto 10A, 296 mg, 0,46 mmol) para dar o produto pretendido (40 mg, 14%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,64-3,80 (m, 2H), 3,34-3,50 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 630,74 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,08 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

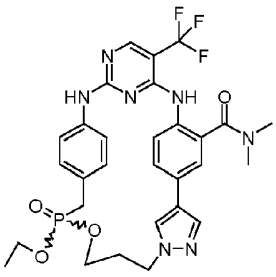
Composto 10A: Hidrogeno(4-{[4-({2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 10B, 589 mg, 872 µmol) para dar 296 mg do composto do título (53%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,41 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H),

8,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 648,70 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,04 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 10B: (4-{[4-({2-Etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 2-amino-N-etil-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]benzamida (Composto 9C, 455 mg, 1,07 mmol) para dar 589 mg do composto do título (81%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,97-4,08 (m, 4H), 3,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,38-3,42 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 2H), 2,10 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,17-1,26 (m, 9H). MS (ESI): *m/z* 676,78 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,18 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 11: (10*S*)-10-Etoxi-N,N-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17 (28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)- 10-Etoxi-N,N-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo (Composto 11A, 119 mg, 0,18 mmol) para dar 88 mg dos compostos do título (76%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (ddd, J = 5,4, 11,2, 14,5 Hz, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (quin, J = 5,7 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 630,74 $[M+H]^+$.

UPLC: $t_R$ = 0,96 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 11A: Hidrogeno(4-{[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 11B, 177 mg, 262 µmol) para dar 119 mg do composto do título (70%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,70-3,81 (m, 2H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,81-2,95 (m, 5H), 2,10 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 648,71 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,89 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 11B: (4-{[4-({2-(Dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 2-amino-5-[1-(3-

hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N,N-dimetilbenzamida (Composto 11C, 506 mg, 1,19 mmol) para dar 177 mg do composto do título (22%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,91-4,04 (m, 4H), 3,55-3,61 (m, 2H), 3,07-3,16 (d, J = 21 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 676,77 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,07 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

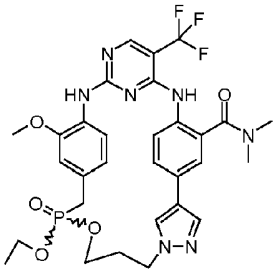
Composto 11C: 2-Amino-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N,N-dimetilbenzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C substituindo o Composto 3D com 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil benzamida (Composto 11D, 1,47 g, 6,06 mmol) para dar 689 mg do composto do título (39%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,86 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,07 (br. s., 6H), 2,05 (quin, J = 6,6 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* 289,56 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,57 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 11D: 2-Amino-5-bromo-N,N-dimetil benzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3D

substituindo dietilamina com dimetilamina para dar 1,47 g do composto do título (73%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,24 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,04 (br. s., 6H). MS (ESI): *m/z* 243,33 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,88 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 12: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-N,N-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-Etoxi-14-metoxi-N,N-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 12A, 39 mg, 57,6

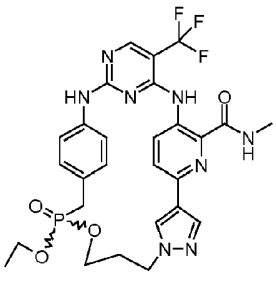
mmol) para dar 5,5 mg dos compostos do título (15%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,19-6,28 (m, 1H), 4,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,96-4.05 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,06-3,22 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,22-2,31 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 660,73 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,03 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 12A: Hidrogeno(4-{[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 12B, 72 mg, 102 µmol) para dar 39 mg do composto do título (56%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79-7,86 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,61 (br. s., 1H), 4,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (quin, J = 6,9 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,90 (d, J = 3,8 Hz, 4H), 2,85 (s, 1H), 2,04-2,17 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 678.70 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,95 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 12B: (4-{[4-({2-(Dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil) fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 2-Amino-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N,N-dimetilbenzamida (Composto 11C, 554 mg, 1,22 mmol) para dar 72 mg do composto do título (8%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,27-8,32 (m, 1H), 8,13-8,18 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 7,73-7,81 (m, 3H), 7,60-7,64 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,58-6,65 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 4H), 3,88-3,89 (m, 3H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 3H), 2,89-2,95 (m, 3H), 2,06-2,15 (m, 2H), 1,18-1,25 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 706,81 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,12 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 13: (10*S*)-10-Etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26, 29-undecaeno-24-

carboxamida 10-óxido e (10R)-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26, 29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo (Composto 13A, 144 mg, 0,227 mmol) para dar 49 mg $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 10,77 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,05 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,76-3,91 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,11-3,29 (m, 2H), 2,84 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,02-2,23 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): *m/z* = 617,70 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,12 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 13A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil) fosfonato de etilo

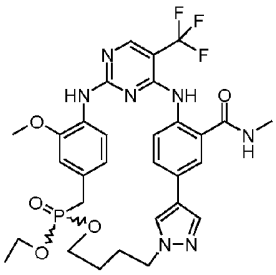
Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 13B, 0,316 g, 0,476 mmol) para dar 144 mg do composto do título (48%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,43 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,40 (br. s., 1H), 9,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,01 (br. s., 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,16-7,31 (m, 4H), 6,32 (br. s., 1H), 4,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,61 (quin, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,72 (d, J = 20,2 Hz, 2H), 1,86-2,00 (m, 2H), 0,95 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ES+): *m/z* = 635,71 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,08 min (analítico_2min)

Composto 13B: (4-{[4-({6-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil) fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B usando 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6C, 220 mg, 0,80 mmol) e (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 2C, 305 mg, 0.72 mmol) para dar 320 mg do composto do título (62%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,46 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43-7,56 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90-4,03 (m, 4H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,25 (d, J = 21,2 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,98 (quin, J = 6,7 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS (ES+): *m/z* =

663,73 $[M+H]^+$. UPLC: 1,21 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 14: (11*S*)-11-Etoxi-15-metoxi-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,29-hexaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.$2^{13,16}$.$1^{2,5}$.$1^{18,22}$]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida 11-óxido e (11R)-11-etoxi-15-metoxi-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,29-hexaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.$2^{13,16}$.$1^{2,5}$.$1^{18,22}$]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida 11-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 14A, 58,9 mg, 86,9 µmol) para dar 18 mg do composto do titulo (31%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,50 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,28-4,36 (m, 2H), 3,87-4,01 (m, 4H), 3,82-3,87 (m, 3H), 3,07-3,25 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,65 (dt, J =

2,2, 7,0 Hz, 2H), 1,09-1,16 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 660,77 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,15 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 14A: Hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({4-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 14B, 63,6 mg, 0,09 mmol) para dar 59 mg do composto do título (96%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,15, 8,72 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,92-2,02 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 678,79 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,02 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 14B: (4-{[4-({4-[1-(4-Hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil) fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B

substituindo o Composto 1C com 2-amino-5-[1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida (Composto 14B, 63 mg, 0,22 mmol) para dar 64 mg do composto do título (41%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,79 (td, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98-4,07 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,92-2,01 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 706,77 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,18 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Exemplo 14B: 2-Amino-5-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C usando 2-amino-5-bromo-n-metil-benzamida (Composto 8D, 300 mg, 1,31 mmol) e 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-1-ol (Composto 14C, 383 mg, 1,44 mmol) para dar 64 mg do composto do título (17%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,13 (br. s., 1H), 5,43 (br. s., 2H), 4,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,01 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,01 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,58-1,67 (m, 3H).

Composto 14C: 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

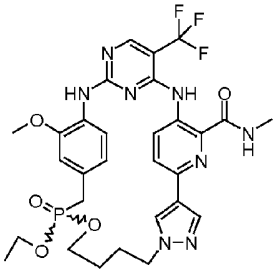
dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-1-ol

Uma mistura de 1-[4-(benziloxi)butil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (Composto 14D, 12,2 g, 34,3 mmol) e 10% de Paládio em carbono (50% água, 2,19 g, 1,03 mmol) em EtOH (50 ml) foi submetida a vácuo e purgada com azoto (3X). Após uma quarta evaporação sob vácuo, a mistura foi deixada a agitar sob 1 atmosfera de azoto à t.a. durante a noite. A mistura foi filtrada e concentrada para dar o composto do título como 9,52 g de um óleo incolor límpido (100%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 1,56 (dd, J = 6,2, 9,0 Hz, 2H), 1,33 (s, 12H).

Composto 14D: 1-[3-(benziloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole

Uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (8,47 g, 43,6 mmol) em DMF (85 ml) foi tratada com 1-bromo-3-benziloxipropano (10,0 g, 43,6 mmol) e $Cs_2CO_3$ (14,2 g, 43,6 mmol). Esta mistura foi aquecida a 90 °C e deixada a agitar em atmosfera de $N_2$ durante a noite. A mistura de reacção foi vertida sobre água e extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água 3 vezes, uma vez com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada e concentrada para dar óleo laranja que foi purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf

(0-30% EtOAc/DCM) para dar o composto do título como 8,5 g de um óleo límpido (57%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,16 (quin, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,60 (dd, *J* = 6,6, 8,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 12H).



Exemplo 15: (11*S*)-11-Etoxi-15-metoxi-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.$2^{13,16}$.$1^{2,5}$.$1^{18,22}$]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida 11-óxido e (11*R*)-11-etoxi-15-metoxi-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.$2^{13,16}$.$1^{2,5}$.$1^{18,22}$]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida 11-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 15A, 106 mg, 157 µmol) para dar 27 mg do composto do título (26%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,51-8,56 (m, 1H), 8,35-8,38 (m, 1H),

8,33-8,35 (m, 1H), 8,31-8,32 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,66-6,75 (m, 1H), 4,30-4,36 (m, 2H), 3,98-4,15 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,10-3,17 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 661,70 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,24 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 15A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 15B, 95 mg, 0,13 mmol) para dar 91 mg do composto do título (99%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,96 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,83-3,91 (m, 5H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,99-3,06 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,94-2,04 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 679,80 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,11 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 15B: (4-{[4-({6-[1-(4-Hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

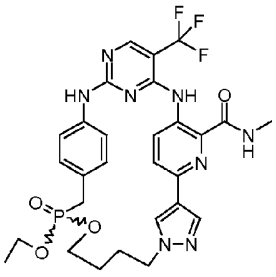
Preparou-se forma análogo ao Composto 1B usando 3-amino-6-[1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 15C, 95 mg, 333 µmol) para dar 95 mg do composto do título (40%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 2,2, 8.1 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,28-3,29 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 707,71 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,25 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 15C: 3-Amino-6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 6D usando 3-amino-6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de etilo (Composto 15D, 0,211 g, 0,69 mmol) para dar 196 mg do composto do título (98%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (br. s., 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,94 (br. s., 2H), 4,23 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,70 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,03 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,60-1,67 (m, 3H).

Composto 15D: 3-Amino-6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C usando éster etílico do ácido 3-amino-6-bromopiridina-2-carboxílico (Composto 6E, 300 mg, 1,22 mmol) e 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-1-ol (Composto 14C, 358 mg, 1,35 mmol) para dar 196 mg do composto do título (55%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (br. s., 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,94 (br. s., 2H), 4,23 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,70 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,03 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,60-1,67 (m, 3H) [OH protão obscurecido].



Exemplo 16: 11-Etoxi-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.2$^{13,16}$.1$^{2,5}$.1$^{18,22}$]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida 11-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-

(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo (Composto 16A, 109 mg, 168 µmol) para dar 13 mg do composto do título (12%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,54-8,58 (m, 1H), 8,38-8,43 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,78-3,89 (m, 2H), 3,48 (td, J = 1,6, 3,3 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 631,71 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,19 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

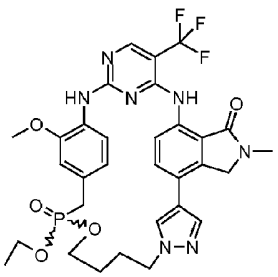
Composto 16A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 16B, 127 mg, 188 µmol) para dar 109 mg do composto do título (90%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,16 (br. s., 1H), 8,44 (br. s., 1H), 8,28 (s, 1 H), 8,15-8,19 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,6, 7,9 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 1,9, 8,5 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,94-3,00 (m, 4H), 1,92-2,05 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z*

649,75 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,10 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 16B: (4-{[4-({6-[1-(4-Hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo Composto 1C com 3-amino-6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 15C, 96 mg, 333 µmol) para dar 127 mg do composto do título (56%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,19 (br. s., 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,00-4,10 (m, 4H), 3,59 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,91-2,05 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 677,72 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,22 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 17: (11*S*)-11-Etoxi-15-metoxi-27-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,27,32-heptaaza-11-

fosfa-hexaciclo[22.5.2.$2^{13,16}$.$1^{2,5}$.$1^{18,22}$.$0^{25,29}$] pentatriaconta-1(29),2(35),3,13,15,18(32),19,21,24,30,33-undecaen-26-ona 11-óxido e (11*S*)-11-Etoxi-15-metoxi-27-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,27,32-heptaaza-11-fosfa-hexaciclo[22.5.2.$2^{13,16}$.$1^{2,5}$.$1^{18,22}$.$0^{25,29}$] pentatriaconta-1(29),2(35),3,13,15,18(32),19,21,24,30,33-undecaen-26-ona 11-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({7-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 17A, 91 mg, 131 µmol) para dar 19 mg do composto do título (21%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,09-4,19 (m, 2H), 3,85-3,98 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,72 (dd, J = 7,3, 16,9 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 672,77 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,19 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 17A: Hidrogeno(4-{[4-({7-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A

usando (4-{[4-({7-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 17B, 73 mg, 101 µmol) para dar 71 mg do composto do título (100%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,49 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (br. s., 1H), 7,77 (s, 2H), 7,57 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,22 (t, J = 7,07 Hz, 2H), 3,82 - 3,92 (m, 5H), 3,59 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 3,07 - 3,11 (m, 3H), 3,03 (d, J = 21, 2H), 1,97 (quin, J = 7,33 Hz, 2H), 1,51 - 1,60 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,07 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 690,80 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,07 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 17B: (4-{[4-({7-[1-(4-Hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 7-amino-4-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (Composto 17C, 80 mg, 265 µmol) para dar 73 mg do composto do título (38%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02-4,12 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,34 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,28

(s, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 718,78 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,20 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 17C: 7-Amino-4-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C usando 7-amino-4-bromo-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-ona (Composto 17D, 300 mg, 1,24 mmol) e 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (Composto 14C, 364 mg, 1,37 mmol) para dar 81 mg do composto do título (22%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,25 (br. s., 2H), 4,38 (s, 2H), 4,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,98-2,08 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H) [OH obscurecido].

Composto 17D: 7-Amino-4-bromo-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

NBS (2,3 g, 12,96) foi adicionado a uma solução fria (-8 °C to -10 °C) de 7-amino-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (Composto 17E, 2 g, 12,4 mmol) em DCM (40 ml) e a mistura foi agitada entre -8 °C e -10 °C durante 1h. Uma solução de tiossulfato de sódio aq. a 10% aq. (30 ml) foi então adicionada à mistura de reacção e a agitação continuou durante mais 20 minutos. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x20 ml). Os

extractos orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 40 ml) e solução saturada de cloreto de sódio (30 ml) e a fase orgânica foi seca ($Na_2SO_4$) e concentrada *in vacuo* para dar 3,2 g de produto bruto. Este material foi triturado com acetato de etilo (10 ml) para dar 2,2 g de 7-amino-4-bromo-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-one pura (rendimento: 74%). $^1H$ NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 3,14 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 5,20 (bs, 2H), 5,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,79 (d, 1H, J =8,4 Hz).

Composto 17E: 7-Amino-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-ona

Uma solução de 2-metil-7-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (Composto 17F, 6,09 g, 31 mmol) em DCM:etanol (8:2) foi hidrogenado sob 40 psi de $H_2$ na presença de 5% Pd/C (500 mg) até cessar a captura de $H_2$. A mistura de reacção foi filtrada e o filtrado seco ($Na_2SO_4$) e concentrado *in vacuo* para dar 4,45 g de 7-amino-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-ona (rendimento: 73%). $^1H$ NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3,11 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 5,19 (bs, 2H), 5,5 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,71 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz).

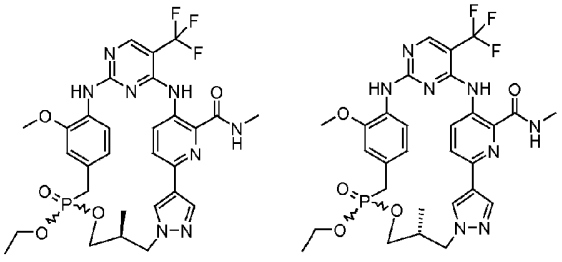
Composto 17F: 2-Metil-7-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

Uma solução de metilamina em etanol (10 ml, 80 mmol, solução 8M em etanol) foi adicionada a uma solução de 2-(bromometil)-6-nitrobenzoato de metilo (Composto 17G, 8,1

g, 29,6 mmol) em THF (30 ml). Após agitação durante 2h, a mistura de reacção foi concentrada até secar e adicionou-se água (30 ml) com agitação rápida. Os sólidos produzidos foram isolados por filtração e secos para darem 4,35 g de 2-metil-7-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (rendimento: 78%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3,21 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,73-7,74 (m, 1H).

Composto 17G: 2-(Bromometil)-6-nitrobenzoato de metilo

Uma solução de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo (Tetrahedron Letters (1996) 37 5425; 15,6 g, 80 mmol), NBS (21,4 g, 120 mmol) e peróxido de benzoílo (200 mg, 0,82 mmol) em 1,2-dicloroetano (250 ml) foi aquecido a refluxo durante 8h. A mistura de reacção foi concentrada até secagem e a mistura bruta purificada por cromatografia em gel de sílica eluindo com 2% acetato de etilo/hexanos para dar 10,5 g de 2-(bromometil)-6-nitrobenzoato de etilo (rendimento: 65 %). $^1$H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 3,98 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 7,59 (dd, 1H, J = 7,8, 8,4 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,1 (d, 1H, J = 8,4 Hz).



Exemplo 18 e Exemplo 19*: (7*S*,10*S*)-10-etoxi-14-

metoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo [21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (7*S*,10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo [21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido; e (7*R*,10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo [21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (7*R*,10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo [21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 18A). Após cromatografia, o material foi repurificado através de purificação dirigida por massa. As fracções do primeiro pico de eluição contendo o ião produto foram combinadas e

concentradas sob pressão reduzida para dar 4,8 mg de um sólido branco (7% de rendimento).* $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 8,40 (s, 1H) 8,32-8,39 (m, 2H) 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H) 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H) 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H) 6,92 (br. s., 1H) 6,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H) 4,38 (dd, *J* = 13,5, 4,9 Hz, 1H) 4,14-4,25 (m, 1H) 3,87 (s, 3H) 3,68-3,81 (m, 2H) 3,51-3,63 (m, 1H) 3,41-3,51 (m, 1H) 3,33 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H, obscurecido) 2,94 (s, 3H) 2,48 (br. s., 1 H) 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) 0,81-0,88 (m, 3H). MS(ESI): *m/z* = 661,73 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,23 min (UPLC-SQD: analítico_2min). As fracções do segundo pico de eluição contendo o ião produto foram combinados e concentrados sob pressão reduzida para dar 4,1 mg de um sólido branco (6% de rendimento).* $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 8,44 (s, 1H) 8,33-8,37 (m, 2H) 8,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H) 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H) 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H) 6,88 (s, 1H) 6,56 (dt, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 4,41 (dd, *J* = 13,9, 5,1 Hz, 1H) 4,18 (dd, *J* = 14,0, 9,2 Hz, 1H) 3,99-4,09 (m, 2H) 3,87 (s, 3H) 3,70-3,79 (m, 1H) 3,41-3,50 (m, 1H) 3,20-3,40 (m, 2H) 2,95 (s, 3H) 2,42-2,55 (m, 1H) 1,17-1,25 (m, 6H). MS(ESI): *m/z* = 661,72 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,26 min (UPLC-SQD: analítico_2min). *(Nota - Estereoquímica tentativamente atribuída, compostos racémicos).

Composto 18A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 18B): $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 9,02 (br. s., 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 6,7, 13,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 7,1, 13,6 Hz, 1H), 3,92-3,83 (m, 5H), 3,48 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,03 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 679,75 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,16 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 18B: (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o composto 1C com 3-amino-6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 18C). $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 8,92 (br. s., 1H) 8,51 (s, 1H) 8,37 (br. s., 1H) 8,31 (s, 1H) 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H) 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H) 7,17 (s, 1H) 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H) 4,29 (dd, *J* = 13,8, 6,44 Hz, 1H) 4,00-4,16 (m, 5H) 3,89 (s, 3H) 3,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H) 3,37 (d, J = 21,7 Hz, 2H) 3,00 (s, 3H) 2,26 (dq, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H) 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H) 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

MS(ESI): $m/z$ = 707,70 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,29 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 18C: 3-Amino-6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C substituindo o Composto 3D com o Composto 6D e substituindo o Composto 3E com o Composto 18D. $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,51 (br. s., 1H) 8,02 (br. s., 1H) 7,90 (s, 1H) 7,42 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H) 7,14 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H) 4,24-4,31 (m, 1H) 4,17-4,24 (m, 1H) 3,6 (dd, $J$ = 11,4, 4,04 Hz, 1H) 3,42 (dd, $J$ = 11,1, 6,32 Hz, 1H) 3,03 (d, $J$ = 4,8 Hz, 3H) 2,21-2,31 (m, 1H) 1,01 (d, $J$ = 6,8 Hz, 3H). MS(ESI): $m/z$ = 290,15 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,98 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 18D: 2-Metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3E usando 1-[3-(benziloxi)-2-metilpropil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole para dar 376 mg do composto do título (91%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,81 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 4,22-4,29 (m, 1H) 4,13-4,20 (m, 1H) 3,51-3,55 (m, 1H) 3,50 (s, 1H) 3,36 (dd, J = 11,37, 6,57 Hz, 1H) 2,16-2,26 (m, 1H) 1,33 (s, 12H) 0,93 (d, $J$ = 6,82 Hz, 3H). MS(ESI): $m/z$ = 267,18 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,18 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

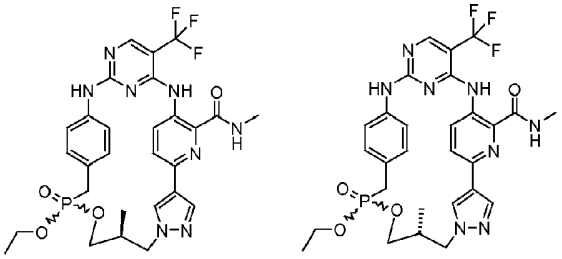
Composto 18E: 1-[3-(Benziloxi)-2-metilpropil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole

Carbonato de potássio (0,855 g, 6,18 mmol) e 3-(benziloxi)-2-metilpropilmetanossulfonato (Composto 18F, 1,46 g, 5,67 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (1,0 g, 5,2 mmol) em DMF (4 ml) e a mistura foi deixada a agitar a 80 °C durante a noite. A reacção foi parada com água (20 ml) e extraída com EtOAc (50 ml). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 30 ml), lavada com solução saturada de cloreto de sódio (30 ml), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando Heptano/EtOAc (70:30→ 30:70) como eluente para dar o produto pretendido como um óleo amarelo claro. $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,29-7,37 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 4,26, 4,04 (ABX, $J_{AB}$ = 13,4 Hz, $J_{AX}$ = 6,3 Hz, $J_{BX}$ = 7,1 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (m, 1 H), 1,33 (s, 12H), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Composto 18F: 3-(Benziloxi)-2-metilpropil metanossulfonato

Trietilamina (5,6 g, 55 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (3,8 g, 33 mmol) foram adicionados a uma solução de 3-benziloxi-2-metil-1-propanol (5,0 g, 28 mmol) em DCM (30 ml) a 0 °C e a mistura ficou a agitar durante a

noite com aquecimento lento até à t.a. A mistura foi diluída com DCM (50 ml), lavada com $NaHCO_3$ sat. aq. (2 x 30 ml), lavada com solução saturada de cloreto de sódio (30 ml), e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para dar o produto pretendido como um óleo amarelo, 7,2 g, 100% de rendimento. O produto bruto foi usado no passo seguinte sem mais purificação. $^1H$ NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,30-7,36 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 4,26, 4,20 (ABX, $J_{AB}$ = 9,6 Hz, $J_{AX}$ = 5,8 Hz, $J_{BX}$ = 5,8 Hz, 2H), 3,46, 3,40 (ABX, $J_{AB}$ = 9,4 Hz, $J_{AX}$ = 5,0 Hz, $J_{BX}$ = 7,1 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,04 (d, $J$ = 6,8 Hz, 3H).



Exemplo 20 e Exemplo 21*: (7*S*,10*S*)-10-Etoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (7*S*,10*R*)-10-etoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido; e (7*R*,10*R*)-10-etoxi-*N*,7-dimetil-20-

(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (7*R*,10*S*)-10-etoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo (Composto 20A) para dar o isómero que elui em primeiro lugar)* $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 8,42 (s, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,33 (s, 1H) 8,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H) 7,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H) 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H) 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H) 4,34 - 4,43 (m, 1H) 4,18 (dd, *J* = 13,6, 10,36 Hz, 1H) 3,65 - 3,76 (m, 2H) 3,43-3,57 (m, 2H) 3,31 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H, obscurecido) 2,95 (s, 3H) 2,47 (br. s., 1H) 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) 0,82 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 631,75 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,18 min (UPLC-SQD: analítico_2min); e o isómero que elui por último*. $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 8,46 (s, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,34 (s, 1H) 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H) 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H) 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H) 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H) 4,41 (dd, *J* = 13,9, 4,80 Hz, 1H) 4,18 (dd, *J* = 14,0, 9,47 Hz, 11H) 4,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H) 3,76 (td, *J* = 10,0, 4,55 Hz, 1H) 3,44-3,53 (m, 1H) 3,16-3,42 (m, 2H) 2,96 (s, 3H) 2,50 (br. s.,

1H) 1,17-1,24 (m, 6H). MS(ESI): *m/z* = 631,72 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,20 min (UPLC-SQD: analítico_2min). *(Nota - Estereoquímica tentativamente atribuída, racémico).

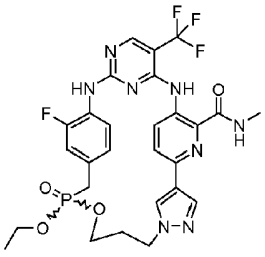
Composto 20A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 20B). $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 9,20 (br. s., 1H), 8,51 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (br. s., 2H), 7,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,29 (dd, J = 6,6, 13,6 Hz, 1H), 4,15-4,04 (m, 1 H), 3,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,05-2,91 (m, 5H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 649,70 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,13 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 20B: (4-{[4-({6-[1-(3-Hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 3-amino-6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida

(Composto 18C) e Composto 1E com o Composto 2C. $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 9,20 (br. s., 1H) 8,45 (s, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H) 7,54 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H) 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H) 4,29 (dd, *J* = 13,6, 6,32 Hz, 1H) 4,06 (quin, *J* = 7,1 Hz, 5H) 3,47 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H) 3,30 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H, obscurecido) 3,00 (s, 3H) 2,21-2,32 (m, 1H) 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H) 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 677,80 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,26 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 22: (10S)-10-Etoxi-14-fluoro-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-etoxi-14-fluoro-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(3-fluoro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de

etilo (Composto 22A, 141 mg, 216 µmol) para dar 14,6 mg do composto do título (11%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,43 (s, 1H), 8,35 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 2,0, 11,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,39-4,49 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 6,6, 11,1 Hz, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,55 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,92-2,97 (m, 3H), 2,24-2,30 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 635,66 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,15 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 22A: Hidrogeno(3-fluoro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (3-fluoro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 22B, 156 mg, 230 µmol) para dar 141 mg do composto do título (94%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 9,05 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 2,96-3,00 (m, 3H), 2,11 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 653,66 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,09 min

(UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 22B: (3-Fluoro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o composto 1C com Composto 6C (278 mg, 1,01 mmol) e o Composto 1E com (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-fluorobenzil)fosfonato dietílico (Composto 22C, 446 mg, 1,01 mmol) para dar 157 mg do composto do título (23%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,61-8,86 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (br. s., 1H), 8,35 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,2, 11,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,12 (quin, J = 7.3 Hz, 4H), 3,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,11 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,17-1,34 (m, 6H). MS(ESI): *m/z* = 681,74 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,20 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

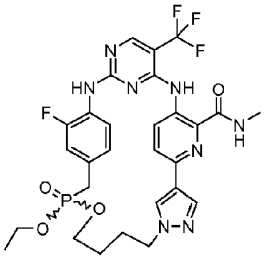
Composto 22C: (4-{[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-fluorobenzil)fosfonato dietílico

Uma solução de 2,6-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (4,76gm, 22 mmol) em 20 ml de dicloroetano e *t*-butanol (1:1) foi tratada com uma solução

1M de cloreto de zinco em éter (22 ml, 22 mmol) e deixada a agitar à t.a. durante 30 minutos. A mistura foi subsequentemente arrefecida até 0 °C e tratada com uma solução de éster dietílico do ácido (4-amino-3-flourobenzil)fosfónico (Composto 22D, 3,3 g, 7,94 mmol) em dicloroetano e *t*-butanol (10 ml, 1:1) mais de 10 min através de um funil de adição. Após 1 hr, adicionou-se diisopropiletilamina (2,2 ml, 12,6 mmol) e a mistura foi deixada a agitar durante 24 horas à t.a. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado usando uma coluna de cromatografia relâmpago (9:1 DCM:EtOAc) para dar 3,9 g do composto do título (71%). $^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,23-1,28 (m, 6H), 3,1 (d, J = 22 Hz, 2H), 4,02-4,09 (m, 4H), 7,09-7,25 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

Composto 22D: (4-Amino-3-fluorobenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se começando com (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol e seguindo os procedimentos usados para os Compostos 1H - 1F . $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,25 (t, *J* = 7 Hz, 6H), 3,03 (d, *J* = 21 Hz, 2H), 3,68 (br.s., 2H), 3,99-4,04 (m, 4H), 6,85 (dd, *J* = 8,1 e 1,0 Hz, 1H), 6,84-6,85 (m, 1H), 6,87-6,98(m, 1H).



Exemplo 23: (11*S*)-11-Etoxi-15-fluoro-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.$2^{13,16}$.$1^{2,5}$.$1^{18,22}$]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida 11-óxido e (11R)-11-etoxi-15-fluoro-N-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.$2^{13,16}$.$1^{2,5}$.$1^{18,22}$]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida 11-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(3-fluoro-4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo (Composto 23A, 115 mg, 172 µmol) para dar 29 mg do composto do título (20%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,52 (s, 1H), 8,35-8,41 (m, 2H), 8,29 (s 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,28-4,34 (m, 2H), 4,01-4,21 (m, 2H), 3,64-3,86 (m, 2H), 3,20 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,08, (dd, J = 7,0, 14,5 Hz, 2H), 1.55-1,75 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 649,66 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,22 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

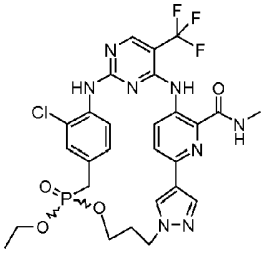
Composto 23A: Hidrogeno(3-fluoro-4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (3-fluoro-4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 23B, 133 mg, 191 µmol) para dar 115 mg do composto do título (90%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,98-9,08 (m, 1 H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,01-3,10 (m, 2H), 2,96-3,00 (m, 3H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,50-2,06 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,07 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 667,69 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,13 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 23B: (3-Fuoro-4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil) fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo Composto 1C com 3-amino-6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-n-metilpiridina-2-carboxamida (Composto

15C, 262 mg, 906 µmol) e substituindo o Composto 1E com (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-fluorobenzil)fosfonato dietílico (Composto 22C, 400 mg, 906 µmol) para dar o produto pretendido (133 mg, 21%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,99 (br. s., 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 (quin, J = 7,3 Hz, 4H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 21,0 Hz, 2H, obscurecido), 2,99 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,49-1,61 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS(ESI): *m/z* = 695,78 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,23 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 24: (10*S*)-14-cloro-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-14-cloro-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando

hidrogeno(3-cloro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo (Composto 24A, 169 mg, 253 µmol) para dar 6 mg do composto do título (4%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,46 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,41-4,47 (m, 2H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 2H), 3,31 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,25-2,31 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 651,64 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,23 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 24A: Hidrogeno(3-cloro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (3-cloro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 24B, 176 mg, 253 µmol) para dar 169mg do composto do título (100%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,85-8,93 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 21,0

Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 669,66 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,17 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 24B: (3-cloro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo Composto 1C com 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-n-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6C, 278 mg, 1,01 mmol) e Composto 1E com (3-cloro-4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 24C, 463 mg, 1.01 mmol) para dar 176 mg do composto do título (25%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,64-8,79 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 2H), 4,08-4,18 (m, 4H), 3,56 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,11 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* = 697,72 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,28 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 24C: (3-cloro-4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 22C usando 2, 6-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (2,2 g, 10,3 mmol) e éster dietílico ácido (4-amino-3-clorobenzil)fosfónico (Composto 24D, 2,2 g, 7,94 mmol) para dar 1,1 g do composto do título (30%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,22-1,26 (m, 6H), 3,1 (d, J = 22 Hz, 2H), 3,99-4,08 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,83 (brs, 1H), 8,3 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H).

Composto 24D: (4-Amino-3-clorobenzil)fosfonato dietílico

A uma solução de (3-cloro-4-nitrobenzil)fosfonato dietílico (Composto 24E, 0,500 g, 1,62 mmol) em EtOH (10 ml) adicionou-se ferro (0,454 g, 8,12 mmol) e aqueceu-se até refluxo. Quando a mistura de reacção atingiu o refluxo, adicionou-se HCl aq. 0,1 N (0,500 ml, 0,08 mmol) e agitou-se durante 10 min. A mistura de reacção foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O composto foi purificado num sistema Teledine Isco Combiflash® Rf eluindo com 40 a 90% EtOAc em heptano para dar o composto do título. $^1$H NMR (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,19 (t, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,01 (td, *J* = 2,27, 8,08 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 0,63, 8,21 Hz, 1H), 3,96 - 4,08 (m, 4H), 2,96 - 3,06 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 6H); MS ($ES^+$): m/z: 278,06 [$MH^+$]. UPLC: $t_R$ = 1,18 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

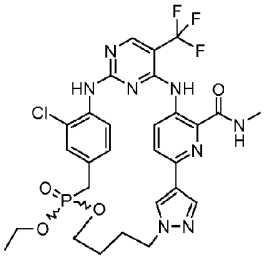
Composto 24E: (3-Cloro-4-nitrobenzil)fosfonato

dietílico

Uma solução de 4-(bromometil)-2-cloro-1-nitrobenzeno (Composto 24F, 2,9 g, 12 mmol) em trietilfosfito (2,6 ml, 15 mmol) foi agitada a 120 °C durante 16 h em atmosfera de azoto. A mistura de reacção foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado num Isco Combiflash eluindo com 50 a 90% EtOAc em heptano para dar o composto do título. MS ($ES^+$): m/z: 308,04 [$MH^+$]. UPLC: $t_R$ = 1,33 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 24F: 4-(Bromometil)-2-cloro-1-nitrobenzeno

Uma solução de 3-cloro-4-nitrotolueno (2,0 g, 12 mmol), NBS (2,62 g, 14,6 mmol) e 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,195 g, 1,16 mmol) em α,α,α-trifluorotolueno (200 ml) foi aquecida a 80 °C em atmosfera de azoto durante 3 h. O solvente foi removido *in vacuo* e e o resíduo foi separado entre EtOAc e água e separado. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3X) e as fracções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto bruto foi usado no passo seguinte sem purificação.



Exemplo 25: (11*S*)-15-cloro-11-etoxi-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.$2^{13,16}$.$1^{2,5}$.$1^{18,22}$]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida 11-óxido e (11R)-15-cloro-11-etoxi-N-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.$2^{13,16}$,$1^{2,5}$.$1^{18,22}$]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15, 18(29), 19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida 11-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(3-cloro-4-{[4-({6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo (Composto 25A, 280 mg, 410 µmol) para dar 52 mg do composto do título (19%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36(d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,04-4,22 (m, 2H), 3,73-3,91 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H, obscurecido), 2,97 (s, 3H), 2,08 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 1,59-1,75 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 665,63 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,30 min

(UPLC-SQD: analítico_2min).

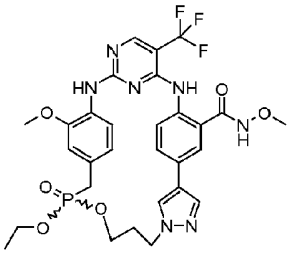
Composto 25A: Hidrogeno(3-cloro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil) fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (3-cloro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 25B, 176 mg, 253 µmol) para dar 169 mg do composto do título (99,9%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,85-8,93 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 669,66 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,17 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 25B: (3-Cloro-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil) fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-n-metilpiridina-2-

carboxamida (Composto 15C, 278 mg, 1,01 mmol) e o Composto 1E com (3-cloro-4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 24C, 463 mg, 1,01 mmol) para dar 176 mg do composto do título (25%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,64-8,79 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 2H), 4,08-4,18 (m, 4H), 3,56 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,11 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,93-2,04 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS(ESI): *m/z* = 697,72 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,28 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 26: (10*S*)-10-Etoxi-*N*,14-dimetoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-*N*,14-dimetoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta (25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-

2-(metoxicarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 26A, 26 mg, 38.2 µmol) para dar 12 mg do composto do título (47%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,27 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,34-6,41 (m, 1H), 4,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,02 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64-3,77 (m, 5H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 2H), 1,20-1,24 (m, 3H). MS(ESI): *m/z* = 662,18 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,28 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Exemplo 26A: Hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metoxicarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metoxicarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 26B, 114 mg, 161 µmol) para dar 108 mg do composto do título (99%). MS(ESI): *m/z* = 680,75 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,02 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Exemplo 26B: (4-{[4-({4-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metoxicarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

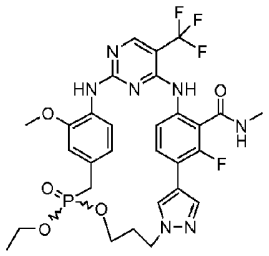
Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo Composto 1C com 2-amino-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metoxibenzamida (Composto 26C, 169 mg, 583 µmol) para dar 114 mg do composto do título (28%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99-4,08 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 2,10 (quin. J = 6,6 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS(ESI): *m/z* = 708,72 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,13 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Exemplo 26C: 2-Amino-5-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metoxibenzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C substituindo o Composto 3D com 2-amino-5-bromo-N-metoxibenzamida (Composto 26D, 1 g, 4,08 mmol) para dar 169 mg do composto do título (14%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7,85 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H). MS(ESI): *m/z* = 291,13 [MH]. UPLC: $t_R$ = 0,85 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Exemplo 26D: 2-Amino-5-bromo-*N*-metoxibenzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3D substituindo dietilamina com uma misturada de cloreto de metoxilamina (2,07 g, 24,8 mmol) e trietilamina (6,9 ml, 50 mmol) para dar 2,64 g do composto do título (65%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3 H).



Exemplo 27: (10*S*)-10-Etoxi-25-fluoro-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*S*)-10-etoxi-25-fluoro-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({3-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 27A, 190 mg, 278 µmol) para dar 108 mg do composto do título (59%). $^1$H NMR

(400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,32 (s, 1 H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 6,81 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,37 (td, J = 2,3, 8,5 Hz, 1 H), 4,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65-3,83 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,07 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 664,18 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,30 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 27A: Hidrogeno(4-{[4-({3-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({3-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 27B, 200 mg, 282 µmol) para dar 190 mg do composto do título (99%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,90 (s, 4H), 2,14 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 682,19 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1.11 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 27B: (4-{[4-({3-Fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o composto 1C com 6-amino-2-fluoro-3-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida (281 mg, 961 µmol) para dar 204 mg do composto do título (30%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94-8,01 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,97-4,07 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,24 (s, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,10 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS(ESI): *m/z* = 710,21 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,39 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 27C: 6-Amino-2-fluoro-3-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C substituindo o Composto 3D com 6-amino-3-bromo-2-fluoro-*N*-metilbenzamida (Composto 27D, 700 mg, 2,83 mmol) para dar 281 mg do composto do título (34%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,98-2,13 (m, 2H). MS(ESI): *m/z* = 293,87 $[M+H]^+$. UPLC:

$t_R$ = 0,60 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

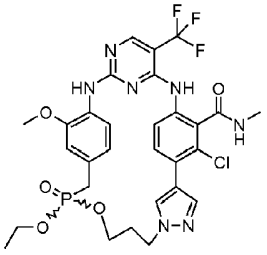
Composto 27 D: 6-Amino-3-bromo-2-fluoro-*N*-metilbenzamida

NBS (9,42 g, 52,9 mmol) foi adicionado a uma solução fria (0 °C) de 5-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Composto 27E, 9,2g, 50,8 mmol) em DCM e DMF (120 ml+60 ml) ao longo de 40 min. A mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante 2h depois deixada aquecer atá à t.a. Após 30 min, o DCM foi removido *in vacuo*. A restante mistura de reacção foi arrefecida a -10 °C, tratada com uma solução de metilamina 2M em THF (50.8 ml, 101,6 mmol) e deixada a agitar à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi vertida sobre água (240 ml) e a suspensão resultante foi extraída com acetato de etilo (3x100 ml). As fases de acetato de etilo combinadas foram lavadas com água (3x100 ml), secas ($Na_2SO_4$) e concentradas para dar o resíduo bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (20% acetato de etilo/hexanos) para dar 4g do composto do título (32% em dois passos). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ = 2,98 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 5,90 (brs, 2H), 6,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,55 (brs, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H).

Composto 27 E: 5-fluoro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

A uma solução de ácido 2-amino-6-fluorobenzóico (8,0 g, 51,6 mmol) em THF (110 ml) adicionou-se trifosgeno

(7.6 g, 25,8 mmol). A suspensão resultante foi agitada a 50 °C durante 12 h. A mistura de reacção foi arrefecida até à t.a. e filtrada para dar 8,2 g do composto do título como um sólido rosa (87%). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ = 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 11,85 (brs, 1H).



Exemplo 28: (10*S*)-25-cloro-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxide e (10S)-25-cloro-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({3-cloro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 28A, 17,4 mg, 24,9 µmol) para dar 17 mg do composto do títulos (100%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 0,5 Hz,

1H), 8,05 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (td, J = 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64-3,81 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 680,15 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,27 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 28A: Hidrogeno(4-{[4-({3-cloro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({3-cloro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 28B, 18 mg, 24,8 µmol) para dar 19,4 mg do composto do título. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,4 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,,1 Hz, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,92 (s, 4H), 2,10 (quin, J = 6,51 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 6,95 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* = 698,19 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,06 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 28B: (4-{[4-({3-Cloro-4-[1-(3-

hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxi benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 6-amino-2-cloro-3-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilbenzamida (Composto 28C, 274 mg, 887 µmol) para dar 21 mg do composto do título (3%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,95-4,05 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,20 (s, 1 H), 3,14 (s, 1 H), 2,86 (s, 3H), 2,11 (quin, J = 6,6 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS(ESI): *m/z* = 726,19 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,32 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 28C: 6-Amino-2-cloro-3-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-N-metil benzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C substituindo o composto 3D com 6-amino-3-bromo-2-cloro-*N*-metilbenzamida (Composto 28D, 700 mg, 2,66 mmol) para dar 274 mg do composto do título (33%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7,87 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,06 (quin, J = 6,5 Hz, 2H). MS(ESI): *m/z* = 309,10 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,81 min

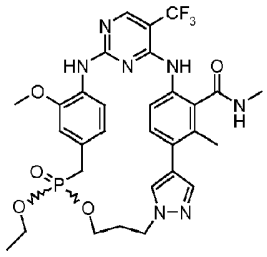
(UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 28D: 6-Amino-3-bromo-2-cloro-*N*-metilbenzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 27D substituindo o 5-fluoro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Composto 27E) com 5-Cloro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Composto 28E). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ = 2,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 6,02 (brs, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (brs, 1H).

Composto 28E: 5-Cloro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Preparou-se de forma análoga ao Composto 27E substituindo o ácido 2-amino-6-fluorobenzóico com ácido 2-amino-6-clorobenzóico. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz) δ = 7,07 (dd, J = 0,8, 8 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 11,81 (brs, 1H).



Exemplo 29: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-N,25-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-

carboxamida 10-óxido e (10R)-10-Etoxi-14-metoxi-N,25-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metil-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 29A). $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,34 (dt, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,13-3,35 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 660,20 [$MH^+$]. UPLC: $t_R$ = 1,27 min (UPLC-TOF: polar_3 min).+

Composto 29A: Hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metil-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metil-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 29B). $^1$H NMR

($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,87 (d, *J* = 21,5 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 678,23 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,03 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 29B: (4-{[4-({4-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metil-2-(metil carbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto C com 6-amino-3-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-N,2-dimetilbenzamida (Composto 29C). $^1H$ NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 8,28 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,16 (d, *J* = 21,5 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* = 706,58 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 3,47 min (ZQ3: polar_5 min).

Composto 29C: 6-Amino-3-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,2-dimetilbenzamida

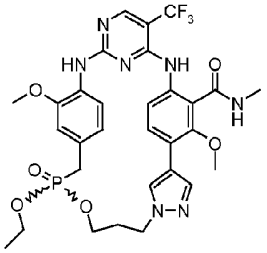
Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C substituindo 6-amino-3-bromo-2-metil-N-metilbenzamida (Composto 29D) por 2-amino-5-bromo-*N*,*N*-dietilbenzamida (Composto 3D). MS (ESI): *m/z* = 289,29 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 2,33 min (ZQ3: polar_5 min).

Composto 29D: 6-Amino-3-bromo-2-metil-*N*-metilbenzamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 27D substituindo 5-fluoro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Composto 27E) com 5-metil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Composto 29E). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2,32 (s, 3H), 2,98 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 4,0 (br.s, 2H), 5,81 (br.s, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

Composto 29E: 5-Metil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Preparou-se de forma análoga ao Composto 27E substituindo o ácido 2-amino-6-fluorobenzóico com ácido 2-amino-6-metilbenzóico. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ 2,32 (s, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 11,65 (br.s, 1H).



Exemplo 30: (10*S*)-10-Etoxi-14,25-dimetoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-Etoxi-14,25-dimetoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metoxi-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 30A). $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,10-3,28 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 676,20 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,29 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 30A: Hidrogeno(4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metoxi-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A

usando (4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metoxi-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxi benzil)fosfonato dietílico (Composto 30B). $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 4,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,91 (d, *J* = 20,2 Hz, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 694,22 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,09 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 30B: (4-{[4-({4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metoxi-2-(metilcarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxi benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 6-amino-3-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metoxi-*N*-metilbenzamida (Composto 30C). $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,96 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 4,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,19 (d, *J* = 21,5 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* = 722,53 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 3,63 min (ZQ3: polar_5 min).

Composto 30C: 6-Amino-3-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metoxi-*N*-metil benzamida

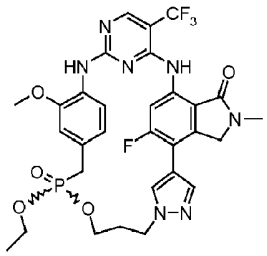
Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C substituindo 6-amino-3-bromo-2-metoxi-*N*-metilbenzamida (Composto 30D) por 2-amino-5-bromo-*N*,*N*-dietilbenzamida (Composto 3D). MS (ESI): *m/z* = 305,23 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 2,48 min (ZQ3: polar_5 min).

**Composto 30D: 6-Amino-3-bromo-2-metoxi-*N*-metilbenzamida**

Preparou-se de forma análoga ao Composto 27D substituindo a 5-fluoro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Composto 27E) com 5-metoxi-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Composto 30E). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2,98 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,82 (br.s, 2H), 6,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (br.s, 1H).

Composto 30E: 5-Metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Preparou-se de forma análoga ao Composto 27E substituindo o ácido 2-amino-6-fluorobenzóico com o ácido 2-amino-6-metoxibenzóico. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ 3,87 (s, 3H), 6,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 11,59 (br.s, 1H).



Exemplo 31: (10*S*)-10-Etoxi-29-fluoro-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfahexaciclo[21.5.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$.$0^{24,28}$] tetratriaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-29-fluoro-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfahexaciclo[21.5.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$.$0^{24,28}$] tetratriaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-one 10-óxido

Este composto foi preparado de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-fluoro-7-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 31A). $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8,36 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J* = 0,5 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,55 (d, *J* = 13,1 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 4,71 – 4,58 (m, 2 H), 4,54-4,48 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,85 – 3,60 (m, 4 H), 3,33 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 3,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 2,25 (quin, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H). MS (ESI): *m/z* = 676,18 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,39 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 31A: Hidrogeno(4-{[4-({6-fluoro-7-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Este composto foi preparado de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-fluoro-7-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 31 B). MS (ESI): *m/z* = 694,21 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,13 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 31B: (4-{[4-({6-Fluoro-7-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-4-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Este composto foi preparado de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 7-amino-5-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (Composto 31 C). $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8,39 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,,82 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 4,08 (quin, *J* = 7,3 Hz, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 3,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,28 (d, J = 21 Hz, 2 H, obscurecido), 3,12 (s, 3 H), 2,10 (quin, *J* =

6,5 Hz, 2 H), 1,28 (t, $J$ = 7,1 Hz, 6 H). MS (ESI): $m/z$ = 722,23 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,43 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 31C: 7-Amino-5-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C substituindo 7-amino-4-bromo-5-fluoro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-one (Composto 31D) por 2-amino-5-bromo-*N*,*N*-dietilbenzamida (Composto 3D). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,75 (d, $J$ = 4,5 Hz, 2 H), 6,41 (d, $J$ = 13,1 Hz, 1 H), 4,46 (t, $J$ = 6,1 Hz, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,70 (t, $J$ = 5,6 Hz, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,20 – 2,09 (m, 3 H). MS (ESI): $m/z$ = 305,14 $[M^+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,95 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 31D: 7-Amino-4-bromo-5-fluoro-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona

A uma suspensão de 4-bromo-5-fluoro-2-metil-7-nitro-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-ona (Composto 31 E, 490 mg, 1,70 mmol) em EtOH (10,0 ml) adicionou-se limalha de ferro (473 mg, 8,48 mmol) e depois aqueceu-se até refluxo. Após 10 min de refluxo, à mistura de reacção adicionou-se HCl 1 M em $H_2O$ (2,03 ml, 2,03 mmol) e agitou-se sob refluxo durante 10 min. A mistura de reacção foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Parou-se a reacção do resíduo pela adição de $NaHCO_3$ (10 ml) e extraiu-se com DCM (15 ml). A fase

orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido laranja. O material bruto foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando DCM/MeOH (100:0→ 95:5) como eluente. As fracções contendo o produto foram combinadas e depois concentradas sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo vivo (218 mg, 50%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6,38 (d, $J$ = 10,9 Hz, 1 H) 5,29 (br. s., 2 H) 4,22 (s, 2 H) 3,14 (s, 3 H). MS (ESI): $m/z$ = 260,99 $[M^+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,26 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 31 E: 4-Bromo-5-fluoro-2-metil-7-nitro-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-ona

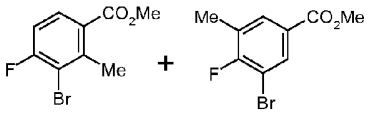
Uma solução de 4-bromo-5-fluoro-2-metil-2,3-di-hidro-1*H*-isoindol-1-ona (Composto 31F, 1,5 g, 6,1 mmol) em ácido sulfúrico (3,0 ml, 56 mmol) foi arrefecida num banho de gelo até 0 °C e depois adicionou-se ácido nítrico (2,0 ml, 43 mmol). A mistura de reacção foi deixada a agitar durante a noite com aquecimento gradual até à t.a. A mistura de reacção foi parada através da adição da mistura gota a gota a um funil de separação contendo gelo e e depois extraída com DCM (15 ml). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (15 ml), seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo. O material bruto foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando DCM/EtOAc (100:0→ 90:10) como eluente para dar o

composto produto como um sólido amarelo (493 mg, 28%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 4.39 (s, 2 H) 3,23 (s, 3 H). MS (ESI): *m/z* = 290,96 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,23 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 31 F: 3-Bromo-5-formil-4-(metilamino)benzoato de metilo

A mistura regio-isomérica do Composto 31G e Composto 31H (2,02 g, 8,18 mmol) foi suspensa em tetracloreto de carbono (40 ml) e tratada com NBS (2,91 g, 16,4 mmol) e 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (3,12 mg, 0,019 mmol) e deixado a agitar a 80 °C durante a noite. A mistura de reacção foi parada com água (10 ml) e extraída com DCM (2 x 20 ml). A fase orgânica foi lavada com água (10 ml), solução saturada de cloreto de sódio (10 ml) e depois seca sobre sulfato de sódio anidro. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo claro. A mistura do produto foi misturada com THF (15 ml) e depois tratada com uma solução de 2,0 M de metilamina em THF (8,18 ml, 16,4 mmol) e DIPEA (2.85 ml). Após agitação durante a noite à t.a., a mistura de reacção foi evaporada sob pressão reduzida para dar um sólido bruto que foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [gradiente do eluente EtOAc/Heptano = 50-100%) para dar o produto pretendido como 1,40 g de um sólido branco. $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,77 (dd, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 7,24 (app t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,22 (s, 3H). MS (ESI): *m/z* = 244,05/246,03 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 3,33 min

(ZQ3: polar_5 min).

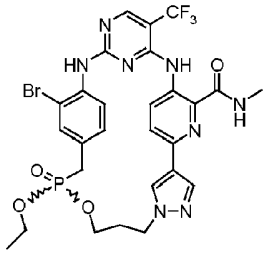



(31G) (31H)

Composto 31 G e Composto 31 H: 3-Bromo-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo e 3-bromo-4-fluoro-5-metilbenzoato de metilo

n-BuLi (66,0 mmol, 41 ml de uma solução1,6 M em hexanos) foi adicionado a uma solução de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (9,32 g, 66,0 mmol) em THF (80 ml) a -20 °C sob atmosfera de árgon. A mistura resultante foi agitada a esta temperatura durante 30 min, arrefecida até -50 °C e depois tratada, gota a gota, com uma solução de ácido 3-bromo-4-fluorobenzóico (6,57 g, 30,0 mmol) em THF (20 ml). Após 1 hora de agitação, adicionou-se uma solução de iodeto de metilo (7,47 ml, 120 mmol) em THF (10 ml). A mistura foi lentamente aquecida até à t.a. e depois deixada a agitar à t.a. durante a noite. A reacção foi parada com $NH_4Cl$ aq. (20 ml) e depois diluído com EtOAc (100 ml). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (30 ml) e depois seca sobre sulfato de sódio anidro. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida para dar uma mistura de ácido benzóico substituído com metilo nas posições 2 e 5. Esta mistura foi misturada com DMF (30 ml) e depois tratada com carbonato de potássio (8,29 g, 60,0 mmol) e iodeto de metilo (3,74 ml, 60,0

mmol). A mistura resultante foi agitada à t.a. durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (3 x 30 ml), solução saturada de cloreto de sódio (30 ml), e depois seca sobre sulfato sódio anidro. O resíduo foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [gradiente de eluente EtOAc/Heptano = 0-20%) para dar uma mistura dos compostos pretendidos como 2,5 g de um óleo amarelo claro (proporção do Composto 31 G relativamente ao Composto 31 H é 3:1). Composto 31 G: $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,82 (dd, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 7,02 (app t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).



Exemplo 32: (10*S*)-14-Bromo-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-14-Bromo-10-etoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(3-bromo-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-

pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo (Composto 32A, 332 mg, 465 µmol) para dar os produtos pretendidos (31,3 mg, 10%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,24 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,61 - 3,72 (m, 1H), 3,48 - 3,60 (m, 3H), 3,29 (d, J = 21,0 Hz 2H, obscurecido), 2,78 - 2,85 (m, 3H), 2,09 - 2,23 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 695,09 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,43 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 32A: Hidrogeno(3-bromo-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (3-bromo-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1h-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 32B, 339 mg, 457 µmol) para dar 332 mg do composto do título (99%). MS (ESI): *m/z* = 713,10 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,17 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 32B: (3-Bromo-4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)

fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6C, 229 mg, 832 µmol) e o Composto 1E com (3-bromo-4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico (Composto 32C, 418 mg, 832 µmol) para dar 343 mg do composto do título (56%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,39 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,05-4,16 (m, 4H), 3,56 - 3,61 (m, 2H), 3,34 (d, J = 21,0 Hz, 2H, obscurecido), 2,99 (s, 3H), 2,12 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* = 743,14 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,48 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 32C: (3-Bromo-4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}benzil)fosfonato dietílico

Uma solução 1M de cloreto de zinco em éter (18,7 ml, 18,7 mmol) foi adicionada a uma solução de 2,6-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (4 g, 18,72 mmol) em 20 ml de dicloroetano e t-butanol (1:1) em atmosfera de azoto. A mistura de reacção foi agitada à t.a. durante 30 min, arrefecida até 0 °C e depois tratada lentamente ao longo de 10 min com uma solução de (4-amino-3-bromobenzil)fosfonato dietílico (Composto 32D, 3,35 gm, 10,4 mmol) em

dicloroetano e *t*-butanol (10 ml, 1:1) através de um funil de adição e agitada durante 1 hr. Adicionou-se diisopropiletilamina (3,2 ml, 10,4 mmol) e a mistura foi deixada a agitar à t.a. durante 3 dias. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna relâmpago (0 - 30% EtOAc/DCM) para dar 1,2g do composto do título (23%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,23-1,25 (m, 6H), 3,10 (d, J = 22,0 Hz, 2H), 3,99-4,06 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H).

Composto 32D: (4-Amino-3-bromobenzil)fosfonato dietílico

Di-tert-butil[2-bromo-4-(bromometil)fenil]imidodicarbonato (Composto 32E, 6,0 g, 13 mmol) foi suspenso em trietilfosfito (5,0 ml, 29 mmol) e agitado a 120 °C durante 16 h. A mistura de reacção foi transferido para um recipiente adequado a micro-ondas e foi irradiado no micro-ondas durante 4 h a 190 °C. A mistura de reacção foi concentrada *in vacuo*. O composto foi purificado por cromatografia em coluna relâmpago eluindo com 10 a 100% EtOAc em heptano. O produto foi separado entre EtOAc e água e separado. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3X) e as fracções orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar o composto do título. $^1$H NMR (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,33 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 2,3, 2,4, 8,2 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 0,8,

8,1 Hz, 1H), 3,97 - 4,06 (m, 4H), 2,96 - 3,04 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); MS (ESI): m/z: 322,00, 323,96 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 2,83 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

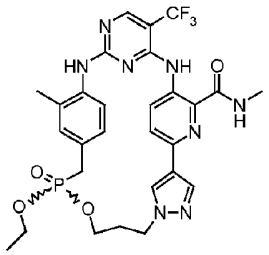
Composto 32E: [2-bromo-4-(bromometil)fenil]imidodicarbonato di-tert-butílico

Uma solução de (2-bromo-4-metilfenil)imidodicarbonato di-tert-butílico (Composto 32F, 5,0 g, 13 mmol), NBS (2,56 g, 14,2 mmol) e 2,2'-Azo-bis-isobutironitrilo (0,217 g, 1,29 mmol) em α,α,α-trifluorotolueno (16 ml) foi aquecido a 80 °C sob uma atmosfera de azoto durante 3 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi separado entre EtOAc e água e separado. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3X) e as fracções combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas para dar o composto do título. $^1$H NMR (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,64 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,41 (s, 18H); UPLC: $t_R$ = 1,83 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 32F: (2-Bromo-4-metilfenil)imidodicarbonato di-tert-butílico

A uma solução de 3-bromo-4-aminotolueno (4,0 g, 21 mmol) em THF (50 ml) adicionou-se di-tert-butildicarbonato (4,7 g, 21 mmol) e agitou-se a refluxo durante 24 h. A mistura de reacção foi separada entre EtOAc

e água e separada. A fase aquosa foi extraída extraída com EtOAc (3X) e as fracções orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O composto foi purificado em dois lotes num Isco Combiflash eluindo com 0 a 10% EtOAc em heptano para dar o composto do título. $^1$H NMR (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,08 - 7,10 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,41 (s, 18H).



Exemplo 33: (10*S*)-10-Etoxi-*N*,14-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-etoxi-N,14-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metilbenzil)fosfonato de etilo (Composto 33A, 330 mg, 509

µmol) para dar 23 mg dos compostos do título (7%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,42 (s, 1H), 8,30-8,35 (m, 2H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,40-4,47 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 6,1, 11,1 Hz, 1H), 3,69 (td, J = 7,4, 10,3 Hz, 1H), 3,55-3,62 (m, J = 5,8, 10,9 Hz, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,36 (d, J = 21,9, 2H, obscurecido), 2,94 (s, 3H), 2,24-2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 0,79 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 631,70 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,19 min (UPLC-SOD: analítico_2min).

Composto 33A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metilbenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metilbenzil)fosfonato dietílico (Composto 33B, 345 mg, 510 µmol) para dar 330 mg do composto do título (99,8%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,71-8,96 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 4,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 21,9 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 649,65 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,06 min (UPLC-SQD: analítico-2min).

Composto 33B: (4-{[4-({6-[1-(3-Hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metil benzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com o Composto 6C e o Composto 1E com (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metilbenzil)fosfonato dietílico (Composto 33C, 339 mg, 774 µmol) para dar 345 mg do composto do título (66%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,90 (br. s., 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,11 (quin, J = 7,3 Hz, 4H), 3,56 - 3,61 (m, 2H), 3,33 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,24 - 1,30 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* = 677,21 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,42 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

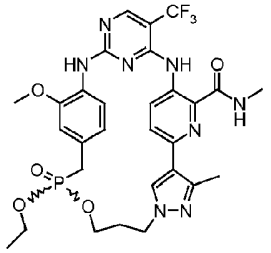
Composto 33C: (4-{[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metil benzil)fosfonato dietílico

Uma solução 1M de cloreto de zinco em éter (12,8 ml, 12,8 mmol) foi adicionada a uma solução de 2,6-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (2,76 gm, 12,8 mmol) em 20 ml de dicloroetano e t-butanol (1:1) numa atmosfera de azoto. A mistura de reacção foi agitada à t.a. durante 30 min,

arrefecida até 0 °C e depois tratada com uma solução de éster dietílico do ácido (4-amino-3-metil benzil)fosfónico (Composto 33D, 2,2 gm, 8,5 mmol) em dicloroetano e *t*-butanol (10 ml, 1:1) lentamente ao longo de 10 min através de um funil de adição. Após 1 hora, adicionou-se diisopropiletilamina (2,2 ml, 12,6 mmol) e depois a reacção foi gradualmente aquecida até à t.a. durante 4hrs. A mistura de reacção foi refrigerada durante a noite causando a precipitação do produto pretendido da solução. Este foi colhido por filtração para dar 2,7 g do composto do título (73 %). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,21-1,26 (m, 6H), 2,3 (s, 3H), 3,15 (d, J = 22,0 Hz, 2H), 3,99-4,09 (m, 4H), 7,17 (m, 3H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1 H).

Composto 33D: (4-Amino-3-metilbenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se partindo de (3-metil-4-nitrofenil)metanol e seguindo os procedimentos usados para os Compostos 1H - 1F . $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 3,17 (d, *J* = 21,0 Hz, 2 H), 3,56 (br.s, 2 H), 3,94-4.05 (m, 4H), 6,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H).



Exemplo 34: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*,3-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,3-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28 - heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 34A, 533 mg, 785 µmol) para dar 89,6 mg do composto racémico do título (17%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,33-8,38 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,37-4,43 (m, 2H), 3,81-3,96 (m, 5H), 3,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,37 (d, *J* = 21,0 Hz,, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,23 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 661,67 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,25 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 34A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil) fosfonato dietílico (Composto 34B, 582 mg, 824 µmol) para dar 533 mg do composto do título (95%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,95-9,04 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,87-6,96 (m, 1H), 4,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,80-3,92 (m, 5H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,02 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 679,67 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,15 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 34B: (4-{[4-({6-[1-(3-Hidroxipropil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o composto 1C com 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 34C, 343 mg, 1,19 mmol) para dar 582 mg do composto do título (69%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 1,9 Hz,

1H), 6,88 (td, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 4,17-4,25 (m, 2H), 3,99-4,10 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,25 (d, J = 21,9 Hz, 2H), 2,94 (br. s., 3H), 2,53 (s, 3H), 2,01-2,14 (m, 2H), 1,25 (d, J = 13,9 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* = 707,17 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 3,91 min (ZQ3: polar_5 min).

Composto 34C: 3-Amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

A mistura de 3-amino-6-{1-[3-(benziloxi)propil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 34D, 639 mg, 1,68 mmol) em EtOH (18,0 ml) e paládio em carbono (10:90, Paládio 10% p. em carbonato de cálcio:negro-de-fumo, 100,0 mg, 0,048 mmol) foi sujeito a vácuo e gaseado com árgon (3X). Após um quarto tratamento com vácuo, a mistura foi gaseada com $H_2$ e deixada a agitar durante a noite à t.a. A mistura de reacção foi filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [gradiente de eluição: 0 → 10% MeOH em DCM] para dar 342 mg do composto do título (70%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* = 290,58 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,65 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 34D e 34E: 3-Amino-6-{1-[3-(benziloxi)propil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida e 3-amino-6-{1-[3-

(benziloxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-N-metil piridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C substituindo o Composto 3D com 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6D, 1 g, 4,35 mmol) e substituindo o Composto 3E com uma mistura de 1-[3-(benziloxi)propil]-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole e 1-[3-(benziloxi)propil]-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (Composto 34F e Composto 34G, 1 g, 4,35 mmol). Purificação adicional para isolar os regioisómeros individuais foi conseguida usando SFC para dar 647 mg de 3-amino-6-{1-[3-(benziloxi)propil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 34D, 39%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,92 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, J = 6,1, 6,06 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* = 380,18 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,37 min (UPLC-TOF: polar_3 min) e 439 mg de 3-amino-6-{1-[3-(benziloxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 34E, 27%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,81 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,12 (quin, J = 6,4 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* = 380,18 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,38 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

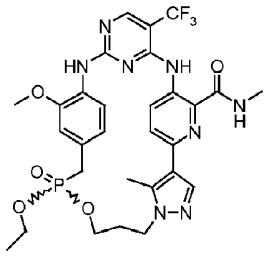
Composto 34F e Composto 34G: 1-[3-(Benziloxi)propil]-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole e 1-[3-(Benziloxi)propil]-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole

Preparou-se de forma análoga ao Composto 5E substituindo o Composto 5F com uma mistura de 1-[3-(benziloxi)propil]-4-iodo-3-metil-1*H*-pirazole e 1-[3-(benziloxi)propil]-4-iodo-5-metil-1H-pirazole (Composto 34H e Composto 34I, 3.60 g, 10,1 mmol) para dar 5,8g dos compostos do título como uma mistura de regioisómeros (80%). MS (ESI): *m/z* = 357,21 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,67-1,69 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 34H e Composto 34I: 1-[3-(Benziloxi)propil]-4-iodo-3-metil-1*H*-pirazole e 1-[3-(benziloxi)propil]-4-iodo-5-metil-1H-pirazole

A uma mistura de 3-metil-4-iodopirazole (2,59 g, 12,5 mmol) e 1-bromo-3-benziloxipropano (3,00 g, 13,1 mmol) em DMF (11,4 ml) adicionou-se carbonato de potássio (2,07 g, 15,0 mmol). A mistura de reacção foi deixada a agitar à t.a. durante 16 hrs durante a noite. A mistura de reacção foi parada com água e depois extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de cloreto de sódio (2x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e depois concentrada *in vacuo* para dar um óleo. O material

bruto foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [Heptano/EtOAc (100:0→ 0:100)] para dar os produtos do título como uma mistura de regioisómeros (3,60 g, 41% rendimento combinado). A reacção passou para o passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI): *m/z* = 357,02 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,62 min (UPLC-TOF: polar_3 min).



Exemplo 35: (10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,31-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,31-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25, 28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 35A, 278 mg, 410

µmol) para dar 3 mg do Exemplo 35 racémico (1%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,16 (td, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 4,33-4,47 (m, 2H), 3,98 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,07 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 2H), 1,29 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 661,67 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,17 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 35A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 35B, 270 mg, 382 µmol) para dar 278 mg do composto do título (100%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,95-9,04 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H), 7,71-7,80 (m, 1H), 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,83-6,90 (m, 1H), 4,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81-3,92 (m, 5H), 3,55-3,60 (m, 2H), 2,97 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,03 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 679,67 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,15 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

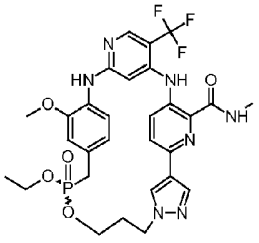
Composto 35B: (4-{[4-({6-[1-(3-Hidroxipropil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 3-Amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 35C, 177 mg, 644 µmol) para dar 270 mg do composto do título (59%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,59-8,68 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76-7,86 (m, 1H), 7,58 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (quin, J = 7,3 Hz, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,25 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,92-2,98 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* = 677,21 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 3,8 min (ZQ3: polar_5 min).

Composto 35C: 3-Amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 34C substituindo o Composto 34D com 3-amino-6-{1-[3-(benziloxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 34E, 429 mg, 1,13 mmol) para dar 177 mg do composto do título (54%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,75 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51

(t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,97 (quin, J = 6,6 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* = 290,57 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,67 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 36: (10-*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-xideo e (10-R)-10-Etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 36A) para dar o composto do título. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,07 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 - 6,88 (m, 2H), 6,72 (td, J = 2,5, 8,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,43 (t, J =

5,9 Hz, 2H), 3,88 - 4,03 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 - 3,78 (m, 2H), 3,17 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,21 (quin, J = 6 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* 646,19 [M+H]+. UPLC: $t_R$ = 1,33 min (UPLC-TOF: polar_3min).

Composto 36A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

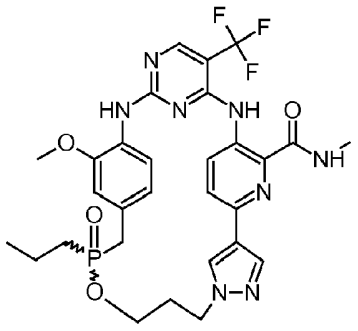
Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 36B). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,39 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (quin, J = 7 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,89 - 2,98 (m, 5H), 2,10 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS(ESI): *m/z* 664,21 [M+H]+. UPLC: $t_R$ = 1,06 min (UPLC-TOF: polar_3min).

Composto 36B: (4-{[4-({6-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Uma solução de 3-{[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 36C, 158 mg, 0,35 mmol) e (4-amino-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1F, 104 mg, 0,38 mmol) em 1,4-dioxana (4,0 ml) foi tratado com Pd(II)$(OAc)_2$ (3,90 mg, 0,017 mmol), Xantphos (20,1 mg, 0,035 mmol) e $Cs_2CO_3$ (226 mg, 0,70 mmol). A mistura foi gaseada com $N_2$ durante 2 minutos, selada e irradiada num reactor de micro-ondas durante 40 minutos a 120 °C. A mistura de reacção arrefecida foi vertida sobre água e extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre $Na_2SO_4$, filtradas e concentradas para dar um resíduo castanho que foi purificado usando sistema Teledine ISCO Combiflash® (0% - 5% - 10% MeOH/DCM) para dar 27 mg de uma espuma castanha (11%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,91 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,94 (m, 3H), 6,70 (s, 1 H), 4,38 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,93-4,05 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 21,2 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,79 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 2,13 (quin, J = 6,1 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Composto 36C: 3-{[2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-6-[1-(3-hidroxipropil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Uma mistura de 2-cloro-5-(trifluorometil)-4-iodopiridina (200,0 mg, 0,65 mmol), 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6C, 179 mg, 0,65 mmol), $Pd(II)(OAc)_2$ (7,3 mg, 0,033 mmol), Xantphos (37,6 mg, 0,065 mmol) e $Cs_2CO_3$ (424 mg, 1,30 mmol) em 1,4-dioxana anidra (1,5 ml) foi preparada num tubo selado para micro-ondas e gaseada com $N_2$ durante 2 min. O tubo foi selado e irradiado num reactor de micro-ondas durante 30 min a 80 °C. Adicionaram-se ainda 2-cloro-5-(trifluorometil)-4-iodopiridina, catalisador, ligando e base seguido de mais 30 min de irradiação a 80 °C. A adição do reagente e nova irradiação foram realizadas num total de 4 vezes. A mistura de reacção arrefecida foi vertida sobre água e extraída com EtOAc (2X). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre $Na_2SO_4$, filtradas e concentradas para dar um resíduo verde. Este foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® (0 - 5% MeOH/DCM) para isolar o produto pretendido como 158 mg de uma espuma amarela (53%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,26 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18-8,32 (m, J = 4,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,39 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,15 (quin, J = 6,1 Hz, 2H). MS (ESI): $m/z$ = 455,10 $[M+H]^+$; UPLC: $t_R$ = 1,33 min (UPLC-TOF: polar_3min).



Exemplo 37: (10*S*)-14-Metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-14-Metoxi-N-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Adicionou-se à mistura de reacção do Composto 37A DCC (60,0 mg, 0,29 mmol) e aqueceu-se a refluxo durante 5-6 horas. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido castanho. O material bruto foi purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando DCM/MeOH (100:0→ 90:10) para dar o composto do título como 5,1 mg de um sólido branco (55%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10,89 (br. s., 1H), 8,27-8,40 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,29-6,38 (m, 1H), 4,34-4,55 (m, 2H), 4,00-4,13 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,47-3,59 (m, 1H), 2,98-3,21 (m, 5H), 2,19-2,38 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 4H),

1,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 645,07 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 3,11 min (polar_4 min).

Composto 37A: Ácido (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfínico

A uma solução de (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de etilo (Composto 37B, 10 mg, 0,015 mmol) em piridina (1 ml) adicionou-se bromotrimetilsilano (0,012 ml, 0,087 mmol). A reacção foi agitada à t.a. durante 20 min. O material não foi isolado. MS (ESI): *m/z* 663,23 $[M+H]^+$. UPLC: tR = 0,85 min (polar_2min).

Composto 37B: (4-{[4-({6-[1-(3-Hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1E com (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de etilo (Composto 37C, 0,680 g, 1.50 mmol) e o Composto 1C com o Composto 6F (0,420 g, 1,52 mmol) para isolar o composto do título como 650 mg de

um sólido amarelo claro (63%). MS (ESI): *m/z* 691,25 $[M+H]^+$.UPLC: $t_R$ = 0,98 min (polar_2min).

Composto 37C: (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1E substituindo o composto 1F com (4-amino-3-metoxibenzil)propilfosfinato de etilo (Composto 37D, 0,971 g, 3,58 mmol). O material bruto foi purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando DCM/MeOH (100:0→ 95:5) como eluente para dar o composto do título como 1,08g de uma espuma branca (67%). MS (ESI): *m/z* 452,10 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,10 min (polar_2 min).

Composto 37D: (4-Amino-3-metoxibenzil)propilfosfinato de etilo

A uma solução de (3-metoxi-4-nitrobenzil)prop-2-en-1-ilfosfinato de etilo (Composto 37E, 1,075 g, 3,59 mmol) em EtOH (20,0 ml) adicionou-se Paládio 10% p em carbono activado (0,365 mg, 0,34 mmol). A mistura de reacção foi submetida a vácuo e gaseada com hidrogénio (3x). A mistura de reacção foi deixada a agitar em atmosfera de azoto à t.a. durante 16 h. A mistura de reacção foi filtrada através de uma almofade de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar um óleo púrpura claro, (0,97 g, 99%). Este material foi usado

em reacções sucessivas sem purificação adicional. $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 6,79 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,64-6,69 (m, 1H), 3,93-4,09 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (d, *J* = 16,2 Hz, 2H), 1,60 (dt, *J* = 2,5, 4,9 Hz, 4H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (dt, *J* = 1,3, 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 272,13 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,98 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 37E: (3-Metoxi-4-nitrobenzil)prop-2-en-1-ilfosfinato de etilo

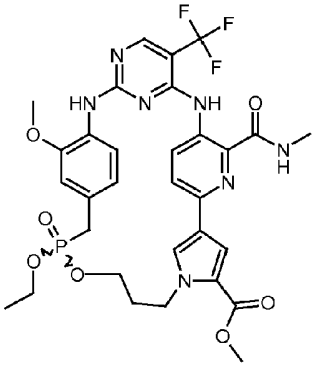
A uma mistura de ácido (3-metoxi-4-nitrobenzil)prop-2-en-1-ilfosfínico (Composto 37F, 1,28 g, 4.72 mmol) e iodoetano (1,47 g, 9,44 mmol) em DMF (5,0 ml) adicionou-se carbonato de potássio (1,30 g, 9,44 mmol). A mistura de reacção foi deixada a agitar à t.a. durante 16 horas. A mistura de reacção foi parada com água (15 ml) e extraída com EtOAc (25 ml). A fase orgânica foi lavada com água (10 ml), lavada com solução saturada de cloreto de sódio (10 ml), seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada, concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo. O material bruto foi purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando DCM/MeOH (100:0→ 95:5) como eluente para dar o composto do título como 1,08g de um óleo amarelo (77%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 5,76-5,90 (m, 1H), 5,18-5,32 (m, 2H), 4,00-4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 16,4 Hz, 2H), 2,60 (dd, *J* = 7,3, 17,7 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 300,10

$[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,22 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 37F: Ácido (3-metoxi-4-nitrobenzil)prop-2-en-1-ilfosfínico

Uma mistura de fosfinato de amónio (1,00 g, 12,0 mmol) e hexametildisilazano (1,94 g, 12,0 mmol) foi aquecida a 110°C em atmosfera de $N_2$ durante aproximadamente 1,5 horas. A mistura de reacção foi arrefecida até 0°C, adicionado DCM anidro (10 ml) seguido de brometo de alilo (1,46 g, 12,0 mmol) e deixada a agitar à t.a. durante 16 horas. A mistura de reacção foi então arrefecida até 0°C e adicionou-se mais hexametildisilazano (1,94 g, 12,0 mmol). A mistura de reacção foi agitada a 0°C durante 2 horas, depois tratada com 4-(bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenzeno (3,00 g, 12,2 mmol). A mistura de reacção foi deixada a agitar durante 16 horas à t.a., após o que foi filtrada. A reacção do filtrado foi parada com HCl 1 N (10 ml) e extraída com DCM (20 ml). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (10 ml), seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo. O material foi dissolvido em DCM e extraído com $NaHCO_3$ aq. A fase aquosa foi arrefecida até 0°C e depois acidificada com HCl 6 M. A fase aquosa foi saturada com NaCl sólido, depois extraída com DCM. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo (1,29 g, 39%). Este material foi usado em reacções sucessivas sem qualquer purificação adicional. $^1H$ NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 9,81 (br. s., 1H), 7,81 (d, $J$ =

8,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (td, *J* = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 5,79-5,67 (m, 1H), 5,29-5,18 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,10 (d, *J* = 15,9 Hz, 2H), 2,53-2,44 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 270,37 $[M-H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,76 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 38: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoil)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxilato de etilo 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoil)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxilato de etilo 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 através da adição de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio hexafluorofosfato de metilo (1,43 g, 2,74 mmol) a uma suspensão em agitação de metil 4-[5-({2-[(4-

{[etoxi(hidroxi)fosforil]metil}-2-metoxifenil)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}amino)-6-(metilcarbamoil) piridin-2-il]-1-(3-hidroxipropil)-1H-pirrole-2-carboxilato de metilo (Composto 38, 330 mg, 0,46 mmol) e DIPEA (0,4 ml, 2 mmol) em 1,2-dicloroetano (300 ml) à t.a. durante 24hrs. A mistura de reacção foi diluída com EtOAc e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (2x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificada usando o sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 10% EtOH in DCM] para dar 186 mg do composto do título (58%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,35 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 1 H), 6,71 (td, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 4,64-4,73 (m, 1H), 4,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,78-3,97 (m, 8H), 3,63-3,76 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,20 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,06 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 704,19 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1.59 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 38A: 4-[5-({2-[(4-{[Etoxi(hidroxi)fosforil]metil}-2-metoxifenil)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}amino)-6-(metilcarbamoil)piridin-2-il]-1-(3-hidroxipropil)-1H-pirrole-2-carboxilato de metilo

Uma mistura de 1-[3-(benziloxi)propil]-4-[5-({2-[(4-{[etoxi(hidroxi)fosforil]metil}-2-metoxifenil)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}amino)-6-(metilcarbamoil)piridin-2-il]-1*H*-pirrole-2-carboxilato de

metilo (Composto 38B, 582 mg, 0,717 mmol) e Paládio 10% p. em Carbonato de Cálcio:Negro-de-fumo (63,4 mg, 0,031 mmol) em EtOH (11,4 ml), foi sujeita a vácuo e gaseada com $H_{2(g)}$ (3x) e deixada a agitar durante a noite à t.a. durante 16hrs. A mistura de reacção foi filtrada e concentrada *in vacuo* para dar um 330mg de um sólido que foi usado sem purificação adicional (64%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,88-9,02 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 5H), 3,85 (br. s., 3H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,03 (d, J = 22,0 Hz, 2H), 2,95-2,99 (m, 3H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 722,60 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,22 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 38B: 1-[3-(benziloxi)propil]-4-[5-({2-[(4-{[etoxi(hidroxi)fosforil]metil}-2-metoxifenil)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}amino)-6-(metilcarbamoil)piridin-2-il]-1*H*-pirrole-2-carboxilato de metilo

Uma mistura de [1,1'-Bis(difenilfosfano)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano (1:1) (77,9 mg, 0,095 mmol), carbonato de potássio (366 mg, 2.65 mmol), hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 38C, 543 mg,

0,877 mmol) e 1-[3-(benziloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrole-2-carboxilato de metilo (Composto 38E, 385 mg, 0,964 mmol) em 4:1 dioxana:$H_2O$ (3,8 ml) foi desgaseado com árgon e irradiado 30 min a 100 °C num reactor de micro-ondas CEM. A reacção foi então concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [5 → 100% MeOH em Água] para dar 586 mg do composto do título (82%). MS (ESI): *m/z* 812,60 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,57 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 38C: Hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Uma solução éster dietílico do ácido {4-[4-(6-bromo-2-metilcarbamoil-piridin-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-benzil}-fosfónico (Composto 38D, 610 mg, 0,94 mmol) em piridina (9,57 ml) foi tratada com iodeto de sódio (847 mg, 5,65 mmol) e aquecida a 120 °C durante 16hrs durante a noite. A solução de reacção foi concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [5%→ 95% MeOH em Água durante 25 CV] para dar 543 mg do composto do título (93%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 8,99 (br. s, 1H), 8,80 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,95 (m, 5H), 3,04 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,93 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,21 (t, J =

7,0 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 619,42/621,44 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,24 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 38D: Éster dietílico do ácido {4-[4-(6-Bromo-2-metilcarbamoil-piridin-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-benzil}-fosfónico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6D, 279 mg, 1.21 mmol). A mistura de reacção foi concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0→ 5% MeOH in DCM] para dar 661 mg do composto do título (78%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,94 - 9,11 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 4,04 - 4,16 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,33 - 3,34 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 647,53/649,53 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,49 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

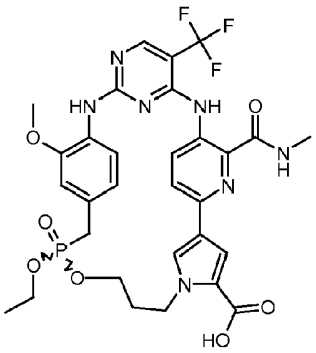
Composto 38E: 1-[3-(Benziloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrole-2-carboxilato de metilo

A uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrole-2-carboxilato de metilo (Composto 38F, 600 mg, 2,39 mmol) e 1-bromo-3-benziloxipropano (575 mg, 2,51 mmol) em DMF (2,19 ml)

adicionou-se carbonato de césio (778 mg, 2,39 mmol). A mistura de reacção foi deixada a agitar a 70 °C durante 16 hrs. A mistura de reacção foi diluída com água e depois extraída com EtOAc (2x). A fase orgânica foi lavada com água (2x), solução saturada de cloreto de sódio (1x), seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 4% Etanol em DCM] para dar 442 mg do composto do título (46%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,26 - 7,37 (m, 5H), 7,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,38 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,31 (s, 12H). MS (ESI): *m/z* 440,59 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,60 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 38F: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrole-2-carboxilato de metilo

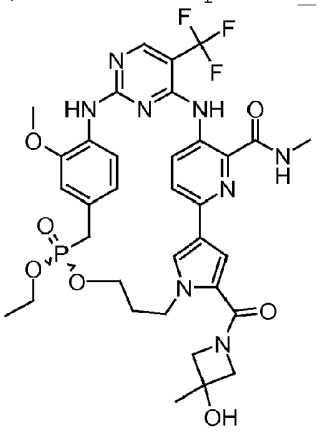
O éster pinacólico do ácido 1-Boc-2-(metoxicarbonil)pirrole-4-borónico (900 mg, 2,56 mmol) foi aquecido a 180 °C durante 18 min para dar 0,643 mg do composto do título que foi usado sem purificação adicional (99%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,27 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,31 (s, 12H). MS (ESI): *m/z* 252,13 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 1,32 min (UPLC-TOF: polar_3 min).



Exemplo 39: Ácido (10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoil)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxílico 10-óxido e ácido (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoil)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxílico 10-óxido

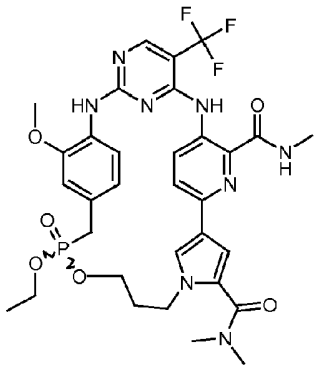
O Exemplo 39 racémico foi preparado através da adição de solução of hidróxido de lítio, mono-hidratado (50,7 mg, 1,21 mmol) em $H_2O$ (0,32 ml) a uma solução em agitação de 10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoil)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxilato de metilo 10-óxido (Exemplo 38, 170 mg, 0,242 mmol) em THF (0,32 ml) e MeOH (0,32 ml) à t.a. durante 30 hrs. A reacção foi concentrada *in vacuo* e purificada usando

um sistema de cromatografia de fase reversa (Teledine ISCO Combiflash® Rf, coluna C-18 [0 → 100% MeOH em Água]) para dar 137 mg do composto do título (82%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,35 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,66-7,74 (m, 3H), 6,94 (s, 1 H), 6,68-6,74 (m, 1 H), 4,67-4,75 (m, 1 H), 4,54-4,63 (m, 1H), 3,82-4,00 (m, 5H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,17-2,28 (m, J = 5,3 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 690,61 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 1,29 min (UPLC-TOF: polar_3 min).



Exemplo 40: (10*S*)-10-Etoxi-4-[(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)carbonil]-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-4-[(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)carbonil]-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

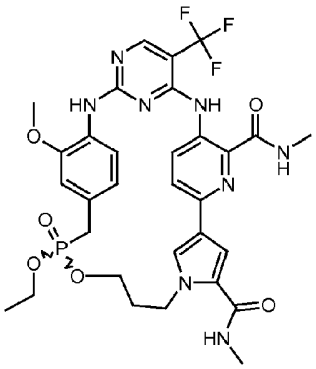
O Exemplo 40 racémico foi preparado pela adição de 3-metil-3-azetidinol (3,05 mg, 35,0 mmol) a uma solução em agitação de ácido 10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoil)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxílico 10-óxido (Exemplo 39, 15 mg, 21,8 mmol), TBTU (8,38 mg, 26,1 mmol) e DIPEA (30,3 ml 174 mmol) em DCM (836 ml) a 25 °C durante 30 min. Uma mistura de reacção foi diluída com água, extraída com EtOAc (3x), dried com sulfato de sódio, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [gradiente de eluição: 0→ 10% MeOH em DCM] para dar 16 mg do composto do título (97%). $^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,66-7,77 (m, 3H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,92 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,67 (td, J = 2,2, 8,3 Hz, 1 H), 4,51-4,70 (m, 2H), 4,29-4,52 (m, 2H), 3,96-4,09 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 5H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 759,60 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,31 min (UPLC-TOF: polar_2 min).



Exemplo 41: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-$N^4$,$N^4$,$N^{24}$-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4,24-dicarboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-Etoxi-14-metoxi-$N^4$,$N^4$,$N^{24}$-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4,24-dicarboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 40 usando dimetilamina (1,58 mg, 35,0 mmol) para dar 15,4 mg do composto pretendido do título (99%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,68 (td, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,84-4,00 (m, 5H), 3,74 (dd, J = 5,9, 9,0 Hz, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,14-3,28 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 717,57 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,38 min (UPLC-

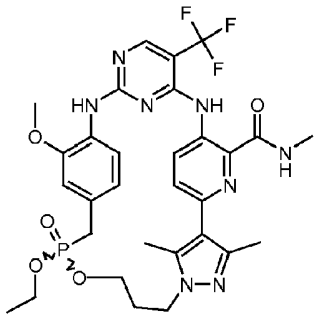
TOF: polar_2 min).



Exemplo 42: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*,*N*'-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4,24-dicarboxamida 10-óxido e (10R)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*,*N*'-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4,24-dicarboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 40 usando metilamina (1,09 mg, 35,0 mmol) para dar 10,9 mg do composto pretendido do título (71%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,33 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,62-7,74 (m, 3H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,60-6,67 (m, 1 H), 4,61-4,69 (m, 1 H), 4,52-4,61 (m, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,84-3,99 (m, 5H), 3,63-3,73 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 703,57 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,35 min (UPLC-TOF: polar_2

min).



Exemplo 43: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*,3,31-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,3,31-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 38 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 43A, 127 mg, 0,183 mmol) para dar 1,7 mg do composto pretendido do título (1,4%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,33 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1H), 6,21 (td, J = 2,1, 8,3

Hz, 1H), 4,15-4,39 (m, 2H), 3,96-4,12 (m, 2H), 3,73-3,95 (m, 5H), 3,10 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,04 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 2,90 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 675,52 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,23 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 43A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

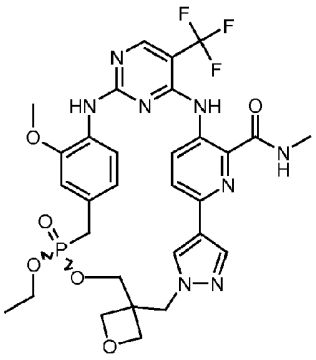
Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 38B usando 3-[3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 43B, 74.64 mg, 0.2664 mmol) para dar 131 mg do composto pretendido do título (78%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,07 (br. s., 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,78-3,92 (m, 5H), 3,57 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,93-3,03 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 2H), 1,15 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 693,23 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 1,18 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 43B: 3-[3,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol.

1-[3-(Benziloxi)propil]-3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (Composto 43C, 560 mg, 1,5 mmol) foi hidrogenao usando o procedimento do Composto 38A para dar 421 mg do composto pretendido do título (99%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,30 (s, 12H). MS (ESI): *m/z* = 280,37 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,29 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 43C: 1-[3-(Benziloxi)propil]-3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazole

Preparou-se de forma análoga ao Composto 38E substituindo o Composto 38F com o éster pinacólico do ácido 3,5-dimetilpirazole-4-borónico (0.75 g, 3,4 mmol) para dar 560 mg do composto pretendido do título (45%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ δ 7,24-7,36 (m, 5H), 4,45-4,48 (m, 2H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,30 (s, 12H). MS (ESI): *m/z* = 370,60 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,79 min (UPLC-TOF: polar_2 min).



Exemplo 44: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido

[1,1'-*bis*(difenilfosfano)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano (1:1) (9,56 mg, 0,012 mmol) e carbonato de potássio (45 mg, 0,33 mmol) foram adicionados a uma suspensão em agitação do (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo racémico (Composto 44A, 96,4 mg, 0,108 mmol) em 8 ml de 4:1 dioxana:$H_2O$ (1,94 ml). A mistura foi submetida a vácuo e gaseada com árgon (3x) e

irradiada durante 30 min a 100 °C num reactor de micro-ondas CEM. A reacção foi concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 100% Acetona/Heptanos] para dar 31,6 mg do Exemplo 44 racémico (43%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,38 (s, 1H), 8,31-8,36 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 1 H), 6,65 (td, J = 2,3, 8,1 Hz, 1 H), 4,68-4,82 (m, 4H), 4,49 (dd, J = 6,8, 9,1 Hz, 2H), 3,72-3,94 (m, 7H), 3,33-3,42 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,01 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 689,51 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,26 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 44A: (3-{[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

A mistura resultante da adição de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfónio hexafluorofosfato (840 mg, 1,62 mmol) a uma suspensão em agitação de hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 38C, 500 mg, 0,807 mmol), (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metanol (Composto 44B, 249 mg, 0,848 mmol) e DIPEA (0,8 ml, 4 mmol) em 1,2-dicloroetano (57,3 ml) foi deixada a agitar à t.a. durante 24hrs. A mistura de reacção foi então diluída com EtOAc e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2x), seca

sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 60% Acetona/Heptanos] para dar 96,4 mg do Composto 44A racémico (13%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,00 (br. s., 1H), 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,73-7,75 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,50-7,56 (m, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,55-4,66 (m, 2H), 4,32-4,45 (m, 4H), 3,96-4,19 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,93 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,24-1,33 (m, 15H). MS (ESI): *m/z* = 897,21/899,24 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 1,19 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 44B: (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metanol

1-({3-[(Benziloxi)metil]oxetan-3-il}metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (Composto 44C, 1,37 mg, 3,56 mmol) foi hidrogenado usando o procedimento do Composto 38A para dar 998 mg do composto do título (95%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,86 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 4,65 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,42 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

Composto 44C: 1-({3-[(benziloxi)metil]oxetan-3-il}metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole

A uma mistura de sulfato de 4-(4,4,5,5-

tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (0,825 g, 4,25 mmol) e {3-[(benziloxi)metil]oxetan-3-il}metilo (Composto 44D, 1,35 g, 4,46 mmol) em DMF (3,90 ml) adicionou-se carbonato de potássio (588 mg, 4,25 mmol) e deixou-se a agitar à t.a. durante 16 hrs. A mistura de reacção foi diluída com EtOAc e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 40% Acetona/Heptanos] para dar 1,37g do composto do título (84%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,76 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,25-7,37 (m, 5H), 4,67 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,48-4,52 (m, 4H), 4,42 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,20 (s, 12H). MS (ESI): *m/z* = 385,20 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 1,08 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

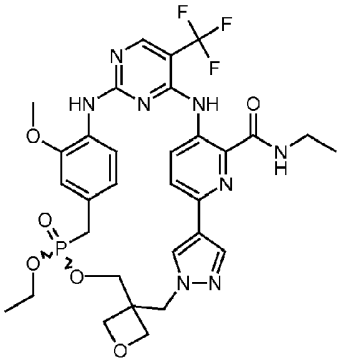
Composto 44D: Metanossulfonato de {3-[(benziloxi)metil]oxetan-3-il}metilo

Uma solução arrefecida em gelo de (3-(benziloximetil)oxetan-3-il)metanol (Exemplo 44E, 1,00 g, 4,80 mmol) em DCM (5,14 ml) foi tratada com trietilamina (1,31 ml, 9,43 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (0,438 ml, 5,66 mmol) e gradualmente deixada a aquecer até até à t.a. durante 16hrs. A mistura foi diluída com DCM, lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (1x), solução saturada de cloreto de sódio (2x), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada *in vacuo* para dar um sólido consistindo em 7,2 g do composto do título (100%). O

produto bruto foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,23-7,38 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 4,46-4,54 (m, 6H), 3,74 (s, 2H), 3,09 (s, 3H).

Composto 44E : {3-[(Benziloxi)metil]oxetan-3-il}metanol

Este composto foi preparado por monobenzilação selectiva de oxetano-3,3-diildimetanol (US 2010/0305113 A1) usando o procedimento de Maki *et al* in Tetrahedron Letters, 2009, 50, 1466- 1468. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,37 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,94 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,21 (t, *J* = 3,6 Hz, 1 H).



Exemplo 45: (10*S*)-10-Etoxi-*N*-etil-14-metoxi-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-etoxi-*N*-etil-14-metoxi-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-

4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$12^{,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 44 usando (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil (4-{[4-{[6-bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo racémico (Composto 45A, 37,7 mg, 0,0414 mmol) para dar 2,8 mg do composto do título (10%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,64 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,03-4,16 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 5H), 3,74-3,85 (m, 3H), 3,62 (br. s., 3H), 3,33-3,42 (m, 3H), 1,17-1,24 (m, 3H), 0,99-1,07 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* = 703,39 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,29 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 45A: (3-{[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil(4-{[4-{[6-bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

O Composto 45A racémico foi preparado de forma análogoa ao Composto 44A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-

2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 45B, 78,1 mg, 0,123 mmol) para dar 37,7 mg do composto do título (34%). MS (ESI): *m/z* = 909,40/991,51 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,60 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 45B: Hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

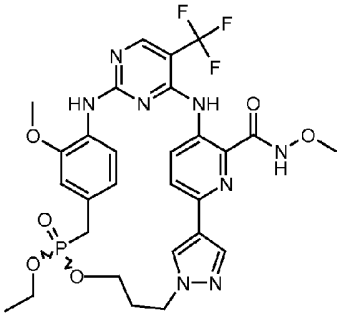
Preparou-se de forma análoga ao Composto 38C com hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 45C) para dar 78,1 mg do composto do título (40%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,92-9,10 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,59-7,71 (m, 1H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,83-6,92 (m, 1H), 3,84-3,93 (m, 5H), 3,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,95-3,06 (m, 2H), 1,22 (dt, J = 4,9, 7,1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* = 633,16/635,17 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,45 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 45C: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com o Composto 45D (300,0 mg, 1,229 mmol) para dar 647 mg do composto do título. (80%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,32 (br. s., 1 H), 9,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,88 - 8,16 (m, 2 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,94 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,86 (dt, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H), 4,01 - 4,13 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,46 - 3,57 (m, 2H), 3,12 - 3,23 (m, 2H), 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 9H). MS (ESI): m/z = 661,10/663,11 $[M+H]^+$; UPLC: $t_R$ = 1,17min (UPLC-TOF, polar_2min).

Composto 45D: 3-Amino-6-bromo-N-etilpiridina-2-carboxamida

Uma suspensão em agitação de 3-amino-6-bromopiridina-2-carboxilato de etilo (5 g, 20,3 mmol) em etanol (40ml) num contentor de aço foi tratada com uma solução 2M de etilamina em THF (220 ml, 440 mmol) e aquecida a 120 °C durante 2 dias. A mistura de reacção foi arrefecida até à t.a., os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 0,5% metanol em diclorometano) para dar 3,5 g (70 %) do material necessário como um sólido branco $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (brs, 1H), 7,21 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 5,99 (brs, 2H), 3,4 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H).



Exemplo 46: (10*S*)-10-Etoxi-*N*,14-dimetoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-*N*,14-dimetoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 44 usando 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil(4-{[4-{[6-bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo racémico (Composto 46A, 45,0 mg, 0,0518 mmol) para dar 3,6 mg do Exemplo 46 racémico (10%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,45-8,53 (m, 1H), 8,30-8,39 (m, 2H), 8,06-8,17 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,51-7,62 (m, 1 H), 6,86-6,92 (m, 1 H), 6,52-6,65 (m, 1 H), 4,46 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82-3,91 (m, 5H), 3,79 (br. s., 5H), 3,19-3,29 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 2H), 1,01-1,13 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* = 663,33 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,14 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 46A: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

O Composto 46A racémico foi preparado de forma análoga ao Composto 44A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto KS11B, 50,0 mg, 0,0787 mmol) e 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 3E, 20,8 mg, 0,0826 mmol) para dar 45 mg do material pretendido (28%). MS (ESI): *m/z* = 869,25/871,23 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,48 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 46B: Hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 38C usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo para dar 107,1 mg do composto do título (28%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,90-

9,16 (m, 1H), 8,32-8,40 (m, 1H), 7,54-7,75 (m, 2H), 7,03-7,11 (m, 1H), 6,86-6,95 (m, 1 H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,09-3,21 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). MS (ESI): *m/z* = 635,16/637,12 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,21 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 46C: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Este material foi preparado de forma análoga ao composto 1B usando 3-amino-6-bromo-*N*-metoxipiridina-2-carboxamida (Composto 46D, 302,0 mg, 1,227 mmol) e (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1 E, 612,6 mg, 1,350 mmol) para isolar 189mg do composto do título (23%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 12,18 (s, 1 H), 11,88 (s, 1 H), 9,21 (br. s., 1 H), 8,87 (br. s., 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,38 (br. s., 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,96 - 4,05 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,29 (d, J = 21,2 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 6H)

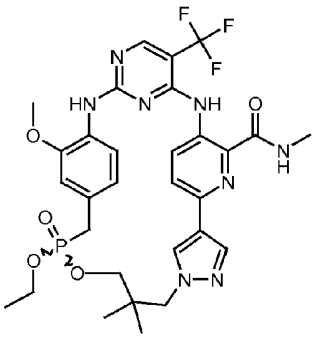
Composto 46D: 3-Amino-6-bromo-*N*-metoxipiridina-2-carboxamida

Uma suspensão de 3-amino-N-metoxipiridina-2-carboxamida (Composto 46E, 0,275 g, 1,64 mmol) em $H_2O$ (4,5

ml) foi tratada com uma gota de ácido sulfúrico e 0,6 ml de AcOH. Após cerca de 10 min de agitação vigorosa, uma solução de bromo (84,7 uL, 1,64 mmol) em 0,4ml de AcOH foi cuidadosamente adicionado. Após mais 15-20 min de agitação a textura da mistura de reacção/suspensão alterou-se para se tornar um precipitado laranja mais grosseiro. Este material foi colhido por filtração e seco para dar 240 mg do composto do título como um sólido laranja (59%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,51 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,91 (br. s., 2H), 3,66 (s, 3H); MS(ESI): m/z = 245,98, 247,98 [M+H]+; UPLC: $t_R$ = 0,67 min (UPLC-TOF: polar_2min)

Composto 46E: 3-amino-N-metoxipiridina-2-carboxamida

Uma solução de cloreto de metoxilamina (1,02 g, 12,2 mmol) em $H_2O$ (5,0 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,421 g, 3,05 mmol) seguido de 1*H*-pirido[3,2-d][1,3]oxazina-2,4-diona (J. Med. Chem, 1996 , 39, 4962 - 4703, 1.0 g, 6.1 mmol). Esta mistura foi deixada a agitar a 50°C durante ~ 1 hora formando uma suspensão. O precipitado foi colhido por filtração e o filtrado foi guardado no congelador durante a noite permitindo a colheita de mais 35 mg. Os sólidos foram combinados para dar 257 mg do composto do título (22%). 1 H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 11,62 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 1,4, 4,2 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 4,2, 8,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 1,4, 8,5 Hz, 1H), 6,74 (br. s., 2H), 3,65 (s, 3H).



Exemplo 47: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*,7,7-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,7,7-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 44 usando 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propiletil(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato racémico (Composto 47A, 2,59 g, 1,76 mmol) para dar 462 mg do Exemplo 47 racémico (39%). MS (ESI): *m/z* = 675,76 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,33 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 47A: 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propiletil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato

O Composto 47A racémico foi preparado de forma análoga ao Composto 44A usando etil-hidrogeno-2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 47B, 955 mg, 3,41 mmol) e o Composto 38C para dar o composto do título. MS (ESI): *m/z* = 883,93/885,93 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 2,71 min (ZQ3: polar_5 min).

Composto 47B: 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol

1-[2,2-Dimetil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (Composto 47C, 539 mg, 1,48 mmol) foi dissolvido em EtOH (2,64 ml) e *p*-TsOH•$H_2O$ (56,3 mg, 0,296 mmol) foi adicionado à mistura de reacção. A reacção foi deixa a agitar à t.a. durante 16hrs. $NaHCO_3$ sólido (1,24 g, 14,8 mmol) foi adicionado à mistura de reacção e deixado a agitar à t.a. durante mais 30 min. A mistura de reacção foi parada com água e depois extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ sat. (1x), solução saturada de cloreto de sódio (2x), extraída, seca sobre sulfato de

sódio, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 - 30% Acetona/Heptanos] para dar 237 mg do composto do título (57%). MS (ESI): *m/z* = 281,38 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,12 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 47C: 1-[2,2-dimetil-3-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole

A uma solução de 1-[2,2-dimetil-3-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]-4-iodo-1*H*-pirazole (Composto 47D, 539 mg, 1,48 mmol) em THF (20 ml) adicionou-se 1,3 M de *i*-PrMgCl•LiCl em THF(2,28 ml, 2,96 mmol) a 0 °C. A reacção foi deixada a aquecer gradualmente até à t.a. durante 20 min. 2-Metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.73 ml, 4,44 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à t.a. durante 16hrs. A mistura de reacção foi parada com água e depois extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de cloreto de sódio (2x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 - 40% Acetona/Heptanos] para dar 500 mg do produto pretendido (100%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,81 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 4,58 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 4,14 (s, 2H), 3,80-3,91 (m, 1 H), 3,46-3,54 (m, 1 H), 3,44 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,02 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 1,80-1,97 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,49-1,67 (m, 5H), 1,31 (s, 10H), 0,87-0,98 (m, 6H), 0,84-1,01 (m, 1 H). MS (ESI): *m/z* = 365,51

$[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,54 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 47D: 1-[2,2-Dimetil-3-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]-4-iodo-1*H*-pirazole

Ácido *p*-toluenossulfónico (44 mg, 0,26 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 3-(4-iodo-pirazol-1-il)-2,2-dimetil-propan-1-ol (Composto 47E, 500 mg, 1,79 mmol) em DCM (2,58 ml). A mistura foi agitada em atmosfera de árgon, arrefecida num banho de gelo, depois adicionou-se di-hidropirano (0,261 ml, 2,86 mmol), agitou-se e gradualmente aqueceu-se atá à t.a. durante 16hrs. A mistura de reacção foi diluída com EtOAc e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 10% EtOAc/Heptanos] para dar 597 mg do composto do título (92%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,71 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,57 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,04-4,12 (m, 2H), 3,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,48-3,56 (m, 1 H), 3,45 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,03 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 1,81-1,91 (m, 1 H), 1,67-1,78 (m, 1 H), 1,51-1,66 (m, 4H), 0,93 (d, J = 4,8 Hz, 6H).

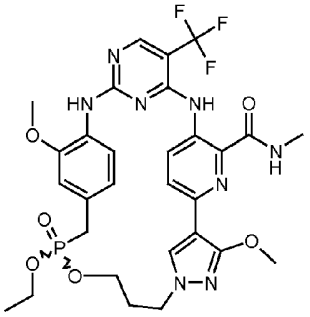
Composto 47E: 3-(4-Iodopirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

Uma solução fria (-20 °C) de ácido 3-(4-iodopirazol-1-il)-2,2-dimetilpropiónico éster metílico (Composto 47F, 6,0 g, 19,48 mmol) em THF (80 ml) foi

tratada com DIBAL (42,85 ml, 42,85 mmol, solução 1 M em tolueno) e deixada aquecer até à t.a. durante um período de 2h. A mistura de reacção foi tratada com hidróxido de aamónio aq. (20 ml) e os sólidos foram filtrados através de celite. O filtrado foi diluído com acetato de etilo (50 ml) e lavado com solução saturada de cloreto de sódio (2x50 ml). A fase orgânica foi seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada e concentrada para dar 4,9 g (90 %) como um óleo que cristalizou em repouso. $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 0,9 (s, 6H).

Composto 47F: Éster metílico do ácido 3-(4-iodopirazol-1-il)-2,2-dimetilpropiónico

Uma solução de 4-iodo-1*H*-pirazole (194 mg, 1 mmol), éster metílico do ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (200 mg, 1,5 mmol) e trifenilfosfano (393 mg, 1,5 mmol) em THF (5 ml) foi tratada com DIAD (0,3 ml, 1,5 mmol) à temperatura ambiente. Após 2h, a mistura de reacção foi concentrada e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 10% acetato de etilo/hexanos) para dar 249 mg (81%) do produto pretendido como um óleo. $^1$H NMR (500 MHz, $EDCl_3$) δ 7,59 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 3,69 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).



Exemplo 48: (10*S*)-10-Etoxi-3,14-dimetoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$^{12,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-3,14-dimetoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 48A, 132 mg, 0,189 mmol) para dar 22,2 mg do Exemplo 48 racémico (17%). $^1$H NMR (400 MHz,$CD_3OD$) δ 8,39 (s, 1H), 8,28 (br. s., 1H), 7,79-7,89 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,36 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90-4,02 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 5H), 3,11-3,23 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,21-2,30 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 677,47 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,24 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 48A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 48B, 286 mg, 0,395 mmol) dando 132 mg do composto do título (48%). $^1$H NMR (400 MHz,$CD_3OD$) δ 8,86 (br. s., 1H), 8,29 (br. s., 2H), 7,63-7,77 (m, 2H), 7,12 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,14 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 5H), 3,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,99-3,08 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,07 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 695,56 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,15 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 48B: (4-{[4-({6-[1-(3-Hidroxipropil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B usando (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato (Composto 1E, 251 mg, 0.553 mmol) dietílico e 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metoxi-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 48C, 177 mg, 0,580 mmol) para dar 139 mg do composto do título (35%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,90

(br. s., 1 H), 8,33 (s, 2H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,00-4,10 (m, 7H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,08 (quin, J = 6.5 Hz, 2H), 1,20-1,27 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* = 723,42 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,31 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 48C: 3-Amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C usando 3-amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxamida (Composto 48D, 500 mg, 2 mmol) e 3-(4-iodo-3-metoxi-pirazol-1-il)-propan-1-ol (Composto 48E, 600 mg, 2,18 mmol) para dar 177 mg do composto do título (30%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,13 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* = 306,24 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,75 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 48D: 3-Amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxamida

Uma solução de 3-amino-6-bromo-N-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6D, 1,15 g, 5,00 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,00 mmol), AcOK (1,47 g,

15,0 mmol), triciclo-hexilfosfano (0,105 g, 0,375 mmol) e tris(dibenzilideneacetona)dipaládio (0,229 g, 0,250 mmol) em1,4-dioxana (30 ml) foi sujeita a vácuo e novamente gaseada com árgon (3x), depois aquecida a 90 °C durante 3 h. A mistura foi arrefecida até à t.a., depois diluída com EtOAc (50 ml) e água (10 ml). O material insolúvel foi removido por filtração através de uma almofada de celite. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (20 ml), e seca sobre sulfato de sódio anidro. O produto bruto foi cristalizado com EtOAc, dando o boronato pretendido como um sólido amarelo (0,72 g, 52% de rendimento). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (br s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,40 (br s, 2H), 2,99 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,37 (s, 12H). MS (ESI): *m/z* 195,86 $[M+H]^+$ para o ácido borónico correspondente. HPLC: $t_R$ = 0.63 min (ZQ3: polar_5 min).

Composto 48E: 3-(4-Iodo-3-metoxi-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol

A solução de 4-iodo-3(5)-metoxipirazole (Composto 48F, 2 g, 8,92 mmol) em DMF (5,0 ml) foi arrefecida a 0 °C e NaH (386 mg) foi adicionado. Após 45 minutos, adicionou-se 3-bromopropanol (1,24 g, 8,92 mmol). A mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante 1,5 h e depois à t.a. durante 1 h. Foi então vertida sobre água (30 ml) e extraída com EtOAc (3 x 20ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $Na_2SO_4$, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna

($SiO_2$, acetato de etilo/hexanos, 1:4) para dar 1,4 g (56 %) do produto pretendido. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (s, 1 H), 4,12 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,64 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 1,95-2,03 (m, 2H).

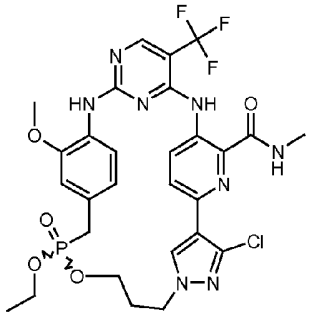
Composto 48F: 4-iodo-3(5)-metoxipirazole

Uma solução de 3-metoxi-1H-pirazole (Composto 48G, 1,6 g, 16,32 mmol) em DMF (25 ml) foi arrefecida até -30 °C e adicionado NIS (3,67 g, 16,31 mmol). A mistura de reacção foi agitada a -30 °C durante 1,5 h, e depois foram adicionados $H_2O$ (30 ml) e EtOAc (40 ml) a -30 °C. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi re-extraída com EtOAc (3 x 20 ml) e as fracções orgânicas combinadas foram lavadas com $H_2O$, $Na_2S_2O_3$ aquoso 1M, seguido de uma solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre $Na_2SO_4$, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar 2,1 g (58 %) do composto do título como um sólido amarelo claro. Este material foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. $^1$H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7,41 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).

Composto 48G: 3(5)-Metoxipirazole

A uma solução de 1-acetil-1,2-di-hidro-3H-pirazol-3-ona (Molbank, 2006 pp M464/1-M464/3, 3,0 g, 23,8 mmol), carbonato de potássio (3,28 g, 23,8 mmol) em 2-butanona (72 ml) adicionou-se dimetilssulfato (2,48 ml, 26,2 mmol) e aqueceu-se a refluxo durante 90 min. A mistura de reacção foi arrefecida até à t.a., filtrada e

concentrada *in vacuo* para dar um óleo amarelo escuro. O óleo bruto foi suspenso em NaOH aquoso 10 M (1,1 ml) e 80 ml de uma mistura 1:1 de THF/MeOH e agitado à t.a. durante 30 min e neutralizado com HCl 1 N. A mistura de reacção foi concentrada *in vacuo* e separada entre EtOAc e solução saturada de cloreto de sódio (150 ml). A fase orgânica foi seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada e concentrada in vacuo para dar 1,7 g (73 %) do composto do título como um óleo laranja. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3H).



Exemplo 49: (10*S*)-3-cloro-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-3-cloro-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[3-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 49A, 445,1 mg, 0,6368 mmol) para dar 118 mg do Exemplo 49 racémico (27%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,49 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,36-4,44 (m, 2H), 3,70-3,95 (m, 7H), 3,25 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,22-2,30 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 681,43/683,36 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,32 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 49A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[3-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[3-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 49B, 480 mg, 0,661 mmol) para dar 445 mg do produto pretendido (96%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,93-9,09 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,82-3,92 (m, 5H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz,

2H), 3,05 (s, 1H), 2,97-3,02 (m, 4H), 2,11 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 699,54/701,48 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,21 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 49B: (4-{[4-({6-[3-Cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B usando 3-amino-6-[3-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 49C, 365 mg, 1,18 mmol) para dar 480 mg do composto do título (59%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,06 (br. s., 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,91 (td, J = 2,3, 8,1 Hz, 1 H), 4,26 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,00-4,11 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,35 (s, 1 H), 3,23 (s, 1 H), 2,98 (s, 3H), 2,11 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,22-1,29 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* = 727,38/729,32 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,35 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

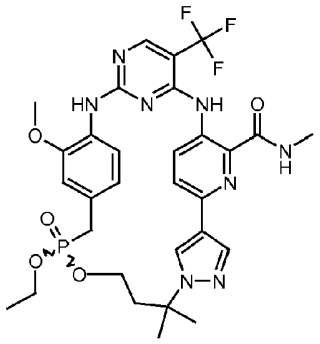
Composto 49C: 3-Amino-6-[3-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C usando 3-amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxamida (Composto 48D, 631,2 mg, 2,28 mmol) e 3-(4-bromo-3-cloro-pirazol-1-il)-propan-1-ol (Composto 49E, 600 mg, 2,51 mmol) para dar 365 mg do composto do título 52%. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,27 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* = 310,20/312,23 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 49D e 49E: 3-(4-Bromo-3-cloro-pirazol-1-il)-propan-1-ol e 3-(4-bromo-5-cloro-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ol

Hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 0,57 g, 14,3 mmol) foi adicionado fraccionadamente a uma solução de 3-cloro-4-bromopirazole (*Chem. Ber,* **1970**, *103*, 1942 - 1948, 2 g, 11 mmol) em DMF (5ml). Após 30 min, a mistura foi arrefecida até 0 °C e tratada com 3-bromopropanol (1,3 ml, 14,3 mmol) através de adição gota a gota. Após agitação durante mais 2 hrs à t.a., a mistura de reacção foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 50% acetato de etilo em hexanos) para isolar o Composto 49D como o isómero não polar (0,5 g, 18%) e o Composto 49E como o isómero polar (1,6 g, 60%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,39 (s, 1H), 4,18 (t, J=6,8 Hz, 2H), 4,08 (q, J=6,8 Hz, 2H), 3,60 (t, J=6,8 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* = 239,01/241,08 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,92 min (UPLC-TOF: polar_2 min).



Exemplo 50: (10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*,6,6-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,6,6-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 50A, 88,6 mg, 0,128 mmol) para dar 17,5 mg do Exemplo 50 racémico (20%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,77 (s, 1 H), 8,36 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,47-7,52 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,50-6,56 (m, 1 H), 3,83

(s, 7H), 3,16-3,26 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,27-2,46 (m, 2H), 1,77 (d, *J* = 1,0 Hz, 6H), 1,10 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 675,53 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,32 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 50A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[1-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 50B, 117 mg, 0,163 mmol) para dar 88,6 mg do composto do título (79%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,76 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,72-3,98 (m, 7H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,30-2,43 (m, 2H), 1,77 (s, 6H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 693,61 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,18 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 50B: (4-{[4-({6-[1-(4-Hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-

metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B usando (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1E, 304 mg, 0,671 mmol) e 2-amino-5-[1-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilbenzamida (Composto 50C, 213,1 mg, 0,705 mmol) para dar 117 mg do composto do título (24%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,01 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,07 (s, 1 H), 6,96 (dd, J = 2,3, 10,6 Hz, 1 H), 4,01-4,12 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 3,42 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,21-1,30 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* = 721,49 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,33 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 50C: 3-Amino-6-[1-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C usando 3-amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxamida (Composto 48D, 649 mg, 2,34 mmol) e 3-(4-bromo-pirazol-1-il)-3-metil-butan-1-ol (Composto 50D, 600 mg, 2,57 mmol) para dar 304 mg do composto do título (43%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,34 (d, J = 0,5 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,17 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,66 (s, 6H). MS

(ESI): $m/z$ = 304,26 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,77 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

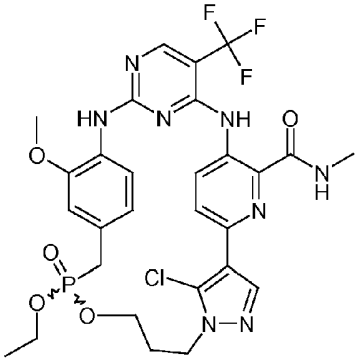
Composto 50D: 3-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metilbutan-1-ol

Hidreto de diisobutilalumínio (1 M em tolueno, 10,43 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução de 3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metilbutanoato de etilo (Composto 50E, 1,3 g, 4,74 mmol), em THF (30 ml) a -78 °C e deixada a agitar durante 3 horas eventualmente aquecendo até -10 °C. A mistura de reacção foi parada com uma solução aquosa de tartrato de K/Na tetra-hidratado (10 ml) e deixada a agitar durante 2 horas. A mistura foi extraída com acetato de etilo (3 x 15 ml) e os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, seguido de solução saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para dar 1,0 g do produto pretendido (91 %). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 3,54-3,58 (q, $J$ = 4,5 Hz, 2H), 2,28 (t, $J$ = 4,2 Hz, 1 H), 2,09 (t, $J$ = 4,5 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H).

Composto 50E: 3-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metilbutanoato de etilo

Uma solução de 4-bromo-1*H*-pirazole (3,42 g, 23,43) e éster etílico do ácido 3-metil-2-butenóico (1 g, 7,81 mmol) em DMF (50 ml) foi tratada com carbonato de césio (10,1 g, 31,07) e deixada a agitar durante 3 horas à

temperatura ambiente. A mistura de reacção foi diluída com água (30 ml) e extraída com EtOAc (3 x 30 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados para dar o produto pretendido, 1,1 g (51 % de rendimento). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,98-4,05 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,18-1,10 (t, 3H).



Exemplo 51: (10*S*)-31-Cloro-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20, 23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-31-Cloro-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[5-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 51A, 129 mg, 0,184 mmol) para dar 2,5 mg do composto do título (2%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,55 (s, 1 H), 8,33 (br. s., 1 H), 8,16-8,22 (m, 1 H), 8,07-8,13 (m, 1 H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1H), 6,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,39-4,64 (m, 2H), 3,59-3,87 (m, 7H), 3,11-3,23 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,35 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 0,87 (br. s., 3H). MS (ESI): *m/z* = 681,46/683,47 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,31 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 51A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[5-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[5-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 51 B, 161 mg, 0,222 mmol) para dar 129 mg do composto do título (83%). $^1$H NMR (400 MHz,$CD_3OD$) δ 9,05 (br. s., 1 H), 8,29-8,35 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79-3,92 (m, 5H), 3,59-3,65 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,95 (s, 4H), 2,09 (quin, J = 6,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 699,54/701,60 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,21 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

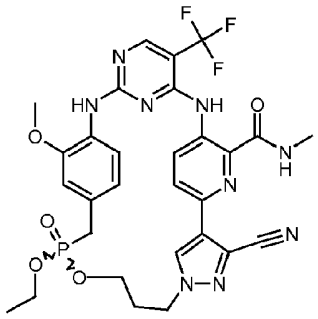
Composto 51B: (4-{[4-({6-[5-Cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B usando (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1 E, 304 mg, 0,671 mmol) e 3-amino-6-[5-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 51C, 218 mg, 0,705 mmol) para dar 161 mg do composto do título (33%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,09 (br. s., 1H), 8,31-8,39 (m, 2H), 7,76-7,91 (m, 2H), 7,04 (s, 1 H), 6,91 (td, J = 2,2, 8,1 Hz, 1 H), 4,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,06 (quin, J = 7,3 Hz, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,09 (quin, J = 6,6 Hz, 2H), 1,21-1,29 (m, 7H). MS (ESI): *m/z* = 727,38/729,32 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,34 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 51C: 3-Amino-6-[5-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C usando 3-amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxamida (Composto 48D, 284 mg, 1,03 mmol) e 3-(4-bromo-5-cloro-1*H*-pirazol-1-il)propan-

1-ol (Composto 49D, 270 mg, 1,1 mmol) para dar 151 mg do composto do título (48%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,12 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,32 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,06 (quin, J = 6,6 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* = 310,20/312,18 [M+H]+. UPLC: $t_R$ = 0,77 min (UPLC-TOF: polar_2 min).



Exemplo 52: (10*S*)-3-Ciano-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-3-ciano-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[3-ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 52A, 280 mg, 0,405 mmol) para dar 21,4 mg do composto do título (8%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,69 (s, 1 H), 8,38 (br. s., 1 H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,55 (br. s., 2H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,54-3,71 (m, 2H), 3,37 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,15 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 2,97 (s, 3H), 2,32 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 672,15 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,00 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 52A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[3-ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo.

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[3-ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 52B, 259 mg, 0,361 mmol) para dar 250 mg do composto do título (100%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,09 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,88 (br. s., 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,51 (br. s., 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83-3,94 (m, 5H), 3,62 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,00-3,08 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 690,49

$[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,26 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 52B: (4-{[4-({6-[3-Ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B usando (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1 E, 236 mg, 0,520 mmol) e 3-amino-6-[3-ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 52C, 164 mg, 0,546 mmol) para dar 259 mg do composto do título (69%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,17 (br. s., 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,52 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,08 (quin, J = 7,3 Hz, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,61 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,17 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 7H). MS (ESI): *m/z* = 718,47 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,39 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

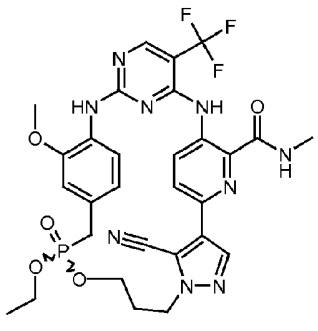
Composto 52C: 3-amino-6-[3-ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C usando 3-amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxamida (Composto 48D, 657

mg, 2,37 mmol) e 4-bromo-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazole-3-carbonitrilo (Composto 52E, 600 mg, 2,61 mmol) para dar 164 mg do composto do título (23%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,29 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,11 (t, J = 6,1 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* = 301,24 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,79 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 52D e Composto 52E: 4-Bromo-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazole-5-carbonitrilo e 4-bromo-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazole-3-carbonitrilo

Preparou-se de forma análoga ao 38E usando 4-bromo-1*H*-pirazole-3-carbonitrilo (2,00 g, 11,6 mmol) para dar 434 mg e 2,21 g dos compostos do título Composto 52D e 52E (16% e 83%) respectivamente. Composto 52E: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,71 (s, 1H), 4,44 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,02-2,20 (m, 2H). Composto 52E: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,98 (s, 1 H), 4,32 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,46-3,59 (m, 2H), 2,05 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).



Exemplo 53: (10*S*)-31-Ciano-10-etoxi-14-metoxi-*N*-

metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-31-ciano-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[5-ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 53A, 146 mg, 0,212 mmol) para dar 3,80 mg do composto do título (3%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,42-12,53 (m, 1H), 9,21-9,30 (m, 1H), 8,85-8,95 (m, 1H), 8,39-8,45 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 4,17-4,25 (m, 2H), 4,02-4,14 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,37-3,46 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,20-1,28 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* = 672,65 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,61 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 53A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[5-ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3A usando (4-{[4-({6-[5-ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 53B, 191 mg, 0,266 mmol) para dar 146 mg do composto do título (80%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,15 (br. s., 1H), 8,47 (br. s., 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,12 (s, 1 H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,49 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 5H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,99-3,07 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,16 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 690,62 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,26 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

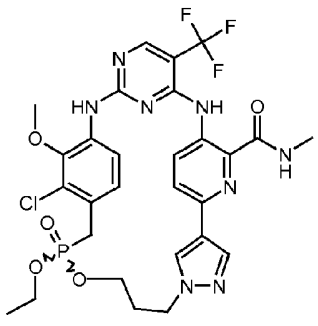
Composto 53B: (4-{[4-({6-[5-Ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B usando (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1 E, 218 mg, 0,480 mmol) e 3-amino-6-[5-ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 53C, 151 mg, 0,504 mmol) para dar 191 mg do composto do título (55%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,19 (br. s., 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,98 (d, J

= 7,8 Hz, 1 H), 4,52 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,01-4,14 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,61 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,17 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,18-1,31 (m, 8H). MS (ESI): *m/z* = 718,56 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,36 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 53C: 3-amino-6-[5-ciano-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao 3C usando 3-amino-N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxamida (Composto 48D, 475,3 mg, 1,715 mmol) e 4-bromo-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazole-5-carbonitrilo (Composto 52D, 434 mg, 1,89 mmol) para dar 151 mg do composto do título (29%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,08 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,15 (quin, J = 6,6 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* = 301,24 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,79 min (UPLC-TOF: polar_2 min).



Exemplo 54: (10*S*)-13-cloro-10-etoxi-14-metoxi-*N*-

metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-13-cloro-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 44 usando 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo racémico (Composto 54A, 203 mg, 0,228 mmol) para dar 84,8 mg do Exemplo 54 como uma mistura racémica (55%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,47 (s, 1 H), 8,35-8,42 (m, 2H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,52-7,61 (m, 1 H), 6,85 (dd, J = 2,8, 8,6 Hz, 1 H), 4,42-4,51 (m, 2H), 3,69 (br. s., 7H), 3,43-3,56 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,27 (br. s., 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 681,56 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,36 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 54A: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (203 mg, 74,66%).

Preparou-se de forma análoga ao Composto 44A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 54B, 200 mg, 0,306 mmol) e 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 3E, 81 mg, 0,321 mmol) para dar 203 mg do composto do título como uma mistura racémica (75%). MS (ESI): *m/z* = 887,65/889,64 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,68 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 54B: Hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 38C com (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 54C). MS (ESI): *m/z* 653,03/655,02 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,98 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 54C: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-3-

metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B com (2-cloro-4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 54D) e composto 6D. MS (ESI): *m/z* 681,34/683,34 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,51 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 54D: 2-Cloro-4-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzilfosfonato dietílico

A uma solução de 2,4-dicloro-5-triflurometilpirimidina (2,1 g, 9,77 mmol) numa mistura de 1:1 de DCE e *t*-butanol (20 ml) adicionou-se $ZinCl_2$ (1 M, 10 ml) e agitou-se meia hora à t.a. Após arrefecimento a 0°C, adicionou-se 4-amino-2-cloro-3-metoxibenzilfosfonato dietílico (3 g, 9,77 mmol) numa mistura de 1:1 de DCE e t-butanol (20 ml) seguido de *N*-metilimidazole (800 mg, 9,75 mmol) gota a gota com continuação da agitação durante 24 hrs. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, acetato de etilo e hexanos (1:1)) para dar o composto pretendido em 1,5 g (32 % de rendimento). $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,01-4,18 (q, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,29 (d, 2H), 1,24 (t, 6H).

Composto 54E: 4-Amino-2-cloro-3-metoxibenzilfosfonato dietílico

A uma solução de 2-cloro-3-metoxi-4-nitrobenzilfosfonato dietílico (Composto 54F, 1g, 2,96 mmol) em etanol (15 ml), e limalha de ferro (1,63 g, 29,6 mmol) adicionou-se HCL aquoso 2N (5 ml). A mistura de reacção foi aquecida a refluxo durante 1,5 h. A mistura de reacção foi arrefecida até à t.a. e uma solução saturada de $Na_2CO_3$ foi adicionada até o pH ser 9. A mistura de reacção foi filtrada através de celite e concentrada para dar o resíduo. Foi dissolvida em acetato de etilo (25 ml) e lavada com água, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar o produto pretendido (89 %, 900 mg). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01 (d, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 4,00-4,19 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,25 (d, 2H), 1,23 (t, 6H).

Composto 54F: 2-Cloro-3-metoxi-4-nitrobenzilfosfonato dietílico

A uma solução de 1-(bromometil)-2-cloro-3-metoxi-4-nitrobenzeno (Composto 54G, 900 mg, 3,21 mmol) em tolueno (10 ml) adicionou-se trietilfosfito (586 mg, 3,53 mmol) e aqueceu-se até refluxo durante 24 h. Tolueno e trietilfosfito foram removidos sob pressão reduzida para dar o composto pretendido, 800 mg (79 %). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 4,19-4,05 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,43 (d, 2H), 1,31 (t, 6H).

Composto 54G: 1-(Bromometil)-2-cloro-3-metoxi-4-

nitrobenzeno

A uma solução de (2-cloro-3-metoxi-4-nitrofenil)metanol (Composto 54H, 1,1 g, 5,06 mmol) em diclorometano (10 ml) a 0 °C adicionou-se tribrometo fosforoso (684 mg, 2,53 mmol). Após terminada a adição, a mistura de reacção foi deixada a agitar à t.a. durante a noite. A mistura de reacção foi neutralizada com $NaHCO_3$, extraída com acetato de etilo (30 ml) e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter o composto, 900 mg (64 %). $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

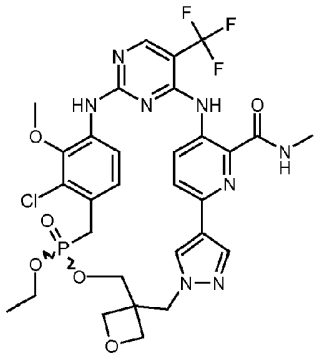
Composto 54H: (2-Cloro-3-metoxi-4-nitrofenil)metanol

A uma solução de 2-cloro-3-metoxi-4-nitrobenzaldeído (Composto 54I, 1,6 g, 7,44 mmol) em metanol (25 ml) a 0 °C adicionou-se boro-hidreto de sódio (330 mg, 8,91 mmol). Após agitação durante 1,5 h, adiciono-se água (15 ml). O sólido obtido foi filtrado e seco para obter o intermediário pretendido (1,1 g, 69 %). $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,83 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,25 (t, *J* = 3,6 Hz, 1 H).

Composto 54I: 2-Cloro-3-metoxi-4-nitrobenzaldeído

Nitrato de potássio (4 g, 39.6 mmol) foi

adicionado lentamente a uma solução de 2-cloro-3-hidroxibenzaldeído (6 g, 35,2 mmol) em ácido sulfúrico (28 ml) a 30-40 °C. Os conteúdos dos frascos foram aquecidos a 50-60 °C durante 10 minutos e depois vertidos sobre gelo (60 g). O sólido obtido foi destilado para dar o composto pretendido (1,6 g, 21 %). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (s, 1 H), 7,82-7,79 (m, 2H), 4,08 (s, 3H).



Exemplo 55: (10S)-13-cloro-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido e (1 0R)-13-cloro-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido

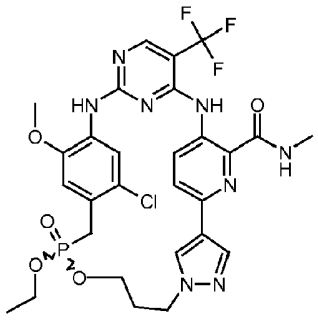
Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 44 usando (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-

pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo racémico (Composto 55A, 264 mg, 0,284 mmol) para dar 80 mg do Exemplo 55 como uma mistura racémica (39%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,39 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,9, 8,7 Hz, 1H), 4,71-4,82 (m, 4H), 4,49 (dd, J = 6,7, 16,8 Hz, 2H), 3,75-3,92 (m, 7H), 3,39-3,56 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): ): *m/z* = 723,60/725,57 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,37 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 55A: (3-{[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 44A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 54B, 200 mg, 0,306 mmol) e (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metanol (Composto 44B, 95 mg, 321 mmol) para dar 264 mg do composto do título como uma mistura racémica (93%). MS (ESI): *m/z* = 929,64/931,71 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,67 min

(UPLC-TOF: polar_2 min).



Exemplo 56: (10*S*)-13-Cloro-10-etoxi-29-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20, 23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-13-cloro-10-etoxi-29-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Composto 44 usando 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-5-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 56A, 203 mg, 0,228 mmol) para dar 54,7 mg do composto do título como uma mistura racémica (35%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,47 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,0 Hz,

1H), 6,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,33-4,45 (m, 2H), 4,00-4,11 (m, 2H), 3,86-3,97 (m, 5H), 3,36-3,50 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,26-2,37 (m, 2H), 1,21-1,25 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* = 681,53/683,56 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,42 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 56A: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-5-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 44A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-5-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 56B, 200 mg, 0,306 mmol) e 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 3E, 81 mg, 0,321 mmol) para dar 181 mg do composto do título como uma mistura racémica (67%). MS (ESI): *m/z* = 887,59/889,59 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,74 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 56B: Hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-5-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 38C

substituindo o Composto 38B com (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-5-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 56C). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 12,39 (br. s., 1H), 9,18 (br. s., 1H), 8,91-8,99 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,95 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,81 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 653,02/655,02 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,89 min (polar_2 min).

Composto 56C: Hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-5-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-5-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 56D). MS (ESI): *m/z* 681,02/683,27 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,56 min (analítico_2 min).

Composto 56D: Éster dietílico do ácido2-Cloro-4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-benzil]-fosfónico

Uma solução de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (2,8 g, 13 mmol) numa mistura de dicloroetano e t-butanol (1:1, 10 ml) foi tratada com $ZnCl_2$ (solução 1M em éter, 13 ml) e agitou-se durante meia hora à t.a. A mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C e uma solução de éster dietílico do ácido (4-amino-2-cloro-5-metoxi-benzil)-fosfónico (Composto 56E, 4 g, 13 mmol) em dicloroetano e t-butanol (1:1, 10 ml) seguido de N-metilimidazole foram adicionados gota a gota com agitação durante 24 hrs. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 1% metanol em diclorometano) para dar a mistura de isómeros (3 g contendo 20% de impurezas do outro isómero). Recristalizações repetidas a partir de acetato de etilo deram o isómero puro pretendido (1,15 g) como um sólido branco. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,01 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 4,00-4,08 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (d, J= 21,50 Hz, 2H), 1,25 (t, J= 7,07 Hz, 6H).

Composto 56E: Éster dietílico do ácido (4-amino-2-cloro-5-metoxi-benzil)-fosfónico

Uma suspensão de éster dietílico do ácido (2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenzil)-fosfónico (Composto 56F, 10,3 g, 30,5 mmol), limalha de ferro (16,8 g, 305 mmol) em ácido clorídrico aquoso 2M (25 ml) e etanol (150 ml) foi aquecida a refluxo durante 1 hr. A mistura de reacção foi arrefecida até à t.a. e $Na_2CO_3$ sólido (6 g) foi adicionado até o pH

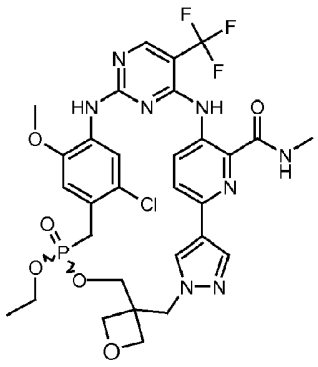
ser 9. A mistura de reacção foi filtrada através de celite, O bolo da filatração foi lavado com diclorometano e o filtrado foi concentrado para dar um resíduo que foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado para dar o material pretendido como uma goma (8 g, 85%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,88 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 4,3 (brs, 2H), 4,05-4,13 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,26 (d, J= 20,50 Hz, 2H), 1,28 (t, J= 7,05 Hz, 6H).

Composto 56F: Éster dietílico do ácido (2-cloro-5-metoxi-4 nitrobenzil)-fosfónico

Uma mistura de 1-bromometil-2-cloro-5-metoxi-4-nitro-benzeno, 1-cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitro-benzeno e 1-cloro-2-dibromometil-4-metoxi-5-nitro-benzeno (Composto 56G, 24 g, 1:0,15:0,5) em tolueno (100 ml) foi tratada com trietilfosfito (15,6 g, 94,2 mmol) e aqueceu-se a refluxo durante 24 hrs. Tolueno e trietilfosfito foram removidos por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com éter diisopropílico quente para dar 10 g do composto pretendido como cristais amarelo escuro.
$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,89 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,02-4,06 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (d, J= 20,50 Hz, 2H), 1,26 (t, J= 7,05 Hz, 6H).

Composto 56G: 1-Bromometil-2-cloro-5-metoxi-4-nitro-benzeno

Uma solução de 1-cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitro-benzeno (13,2 g, 65,6 mmol) em dicloroetano (200 ml) foi tratada com N-bromo-succinimida (12,8 g, 72,2 mmol) e 1,1-azobis ciclo-hexano carbonitrilo (0,5 g, 2 mmol). A mistura de reacção foi aquecida a refluxo na presença de luz durante 24 hrs. A mistura de reacção foi então arrefecida até à t.a., lavada com tiossulfato de sódio (20% aq., 50 ml), água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar um resíduo (24 g) que por $^{1}H$ NMR foi uma mistura do produto pretendido, o material de partida e o produto dibrominado (1-cloro-2-dibromometil-4-metoxi-5-nitro-benzeno) numa proporção de 1:0.5:0.15 passaram para o passo seguinte sem mais purificação. $^{1}H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,88 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).



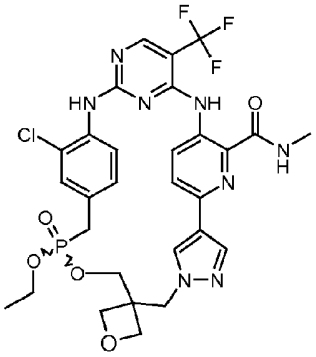
Exemplo 57: (10*S*)-13-Cloro-10-etoxi-29-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-

oxetano]-24-carboxamida 10-óxido e (1 0*R*)-13-cloro-10-etoxi-29-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Composto 44 usando (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-5-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 57A, 175 mg, 0,188 mmol) para dar 63,6 mg do composto do título como uma mistura racémica (47%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,39 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,60-4,80 (m, 3H), 4,47-4,57 (m, 2H), 3,92-4,9 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,37-3,53 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 723,57/725,55 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,40 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 57A: (3-{[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-5-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 44A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-2-cloro-5-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 56B, 200 mg, 0,306 mmol) e (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metanol (Composto 44B, 94,5 mg, 0,321 mmol) para dar 175 mg do composto do título como uma mistura racémica (61%). MS (ESI): *m/z* = 931,68/933,72 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,72 min (UPLC-TOF: polar_2 min).



Exemplo 58: (10*S*)-14-Cloro-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-14-cloro-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 44 usando (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-clorobenzil)fosfonato de etilo (Composto 58A, 170 mg, 0,188 mmol) para dar 27,1 mg do composto do título (21 %). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,39 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,09-7,15 (m, 1 H), 4,73-4,80 (m, 3H), 4,63-4,70 (m, 1 H), 4,42-4,54 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 5,8, 10,9 Hz, 1H), 3,76 (td, J = 7,4, 10,2 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 7,7, 10,7 Hz, 1H), 3,58 (dt, J = 7,2, 9,7 Hz, 1H), 3,34-3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 693,58/695,58 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,38 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 58A: (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-clorobenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 44A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-clorobenzil)fosfonato de etilo(Composto 58B, 200 mg, 0,321 mmol) e (3-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metanol (Composto

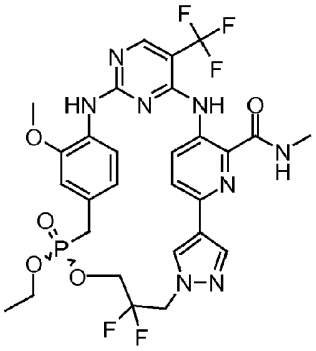
44B, 99,0 mg, 0,337 mmol) para dar 160 mg do composto do título como uma mistura racémica (56%). MS (ESI): *m/z* = 899,74/901,72 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,64 min (UPLC-TOF: polar-2 min).

Composto 58B: Hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-clorobenzil)fosfonato de etilo

Uma mistura de (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-clorobenzil)fosfonato dietílico (Composto 58C, 4,30 g, 6,60 mmol) e iodeto de sódio (1,483 g, 9,896 mmol) em piridina (21,4 ml, 265 mmol) foi aquecida a refluxo durante 18 horas. A piridina foi removida sob vácuo e os sólidos restantes foram suspensos em água (~50ml). Isto foi tratado com HCl 6N, gota a gota com agitação, até pH~2 ser atingida. Formou-se um precipitado denso. Esta mistura foi extraída com DCM duas vezes. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $Na_2SO_4$, filtradas e concentradas para dar 3,719g de um sólido castanho amarelado (90%). O material foi usado sem mais purificação. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,57 (br. s., 1 H) 8,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,08 (q, J = 4,5 Hz, 1 H) 7,83 (br. s., 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,19 (dt, J = 8,3, 2,4 Hz, 1 H) 4,06 (quin, J = 7,3 Hz, 2 H) 3,10 (d, J = 22,0 Hz, 2 H) 3,02 (d, J = 5,1 Hz, 3 H) 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3 H).

Composto 58C: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-clorobenzil)fosfonato dietílico

Este material foi preparado de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com o Composto 6D e o Composto 1E com o Composto 24C. MS (ES+): m/z 651,22/ 653,22 (MH+). UPLC: $t_R$ = 1,48 min (UPLC-SQD: analítico_2 min).



Exemplo 59: (10*S*)-10-Etoxi-7,7-difluoro-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-10-etoxi-7,7-difluoro-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-

carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 3 usando hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 59A, 307 mg, 0,438 mmol) e deixando a mistura agitar durante um período de 5 dias para dar 32mg do Exemplo 59 como uma mistura racémica (11%) %) $^{1}$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1 H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,92 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,63 (dt, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,84-4,91 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80-3,96 (m, 4H), 3,35-3,60 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). $^{19}$F NMR ($CD_3OD$, 376 MHz): δ = 64,1, 109,4, 109,5. $^{31}$P NMR ($CD_3OD$, 162 MHz): δ = 28,0. MS (ESI): *m/z* 683,57 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,26 min (UPLC-SQD: analítico_2min).
$^{19}$F NMR ($CD_3OD$, 376 MHz): δ = 64,1, 109,4, 109,5. $^{31}$P NMR ($CD_3OD$, 162 MHz): δ = 28,0. MS (ESI): *m/z* 683,57 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,26 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 59A: Hidrogeno(4-{[4-({6-[1-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C

usando (4-{[4-({6-[1-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 59B, 388 mg, 0,532 mmol) para dar 348 mg do composto do título (93%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,96-9,11 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,88 (quin, J = 6,9 Hz, 5H), 3,65-3,77 (m, 2H), 3,06 (s, 5H), 1,15 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 701,68 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,27 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 59B: (4-{[4-({6-[1-(2,2-Difluoro-3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B usando (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato dietílico (Composto 1E, 275 mg, 0,606 mmol) e 3-amino-6-[1-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 59C, 198 mg, 0,636 mmol) para dar 388 mg do composto do título (84%). MS (ESI): *m/z* = 729,68 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,33 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 59C: 2-Amino-5-[1-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilbenzamida

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 44C usando 2-amino-5-{1-[3-(benziloxi)-2,2-difluoropropil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-metilbenzamida (Composto 59D, 398 mg, 0,994 mmol) para dar 198 mg do composto do título (64%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 12,9 Hz, 3H), 2,94 (s, 2H). MS (ESI): *m/z* = 312,29 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,71 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 59D: 3-amino-6-{1-[3-(benziloxi)-2,2-difluoropropil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

Preparou-se de forma análoga ao Composto 3C usando 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6D, 359 mg, 1,56 mmol) e 1-[3-(benziloxi)-2,2-difluoropropil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (Composto 59E, 650 mg, 1,72 mmol) para dar 398 mg do composto do título (64%). MS (ESI): *m/z* = 402,16 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,93 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 59E: 1-(3-Benziloxi-2,2-difluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazole

Uma solução de 1-(3-benziloxi-2,2-difluoropropil)-4-iodo-1H-pirazole (Composto 59F, 1,8 g, 4,7 mmol) em THF (40 ml) foi arrefecida até -78 °C, tratada com *i*PrMgCl (4,75 ml, 9,5 mmol, 2M) e a temperatura foi

aumentada para -40 °C. Após 20 min de agitação a -40 °C, a mistura de reacção foi arrefecida até -78 °C e tratada com 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,091 ml, 0,56 mmol). A mistura de reacção foi deixada aquecer até à t.a., tratada com cloreto de amónio aq. sat. (20 ml) e extraída com acetato de etilo (20 ml). A fase orgânica foi seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada e concentrada para dar 1,56 g (89%) do produto pretendido como um óleo. $^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 5H), 4,64-4,59 (m, 4H), 3,56 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 1,26 (s, 12H).

Composto 59F: 1-(3-Benziloxi-2,2-difluoropropil)-4-iodo-1 H-pirazole

Uma solução fria (0 °C) de 4-iodo-1*H*-pirazole (10,1 g, 51,8 mmol) em DMF (20 ml) foi tratada com NaH (1,56 g, 38,82 mmol, 60%) e deixada aquecer até à t.a. Após 1h, a mistura de reacção foi tratada com éster 3-benziloxi-2,2-difluoropropílico do ácido metanossulfónico (Composto 59G, 2,0 g, 6,47 mmol) e agitada durante 24h a 70 °C. A mistura de reacção foi vertida sobre cloreto de amónio aq. sat, arrefecido (20 ml) e extraída com acetato de etilo (100 ml). A fase orgânica foi lavada com água (5x30 ml), seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 30% acetato de etilo/hexanos) para dar 1,8 g (72%) do composto do título como um sólido branco. $^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,38 (m, 7H), 4,63 (s, 2H), 3,89 (s, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,77 (t, *J* =12,5 Hz, 2H).

Composto 59G: Éster 3-benziloxi-2,2-difluoropropílico do ácido metanossulfónico

Uma solução de 3-benziloxi-2,2-difluoropropan-1-ol (Composto 59H, 202 mg, 1 mmol) e cloreto de metanossulfonilo em DCM (3 ml) foi arrefecida até 0 °C e tratada com $Et_3N$ (0,28 ml, 2 mmol). A mistura de reacção foi deixada aquecer até à t.a. Após 12h, a mistura de reacção foi diluída com DCM (5 ml) e lavada com $K_2CO_3$ aq. (4x5 ml). A fase orgânica foi seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada e concentrada para dar 220 mg (82%) do composto do título como um óleo amarelo. $^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,33 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 4,47 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H).

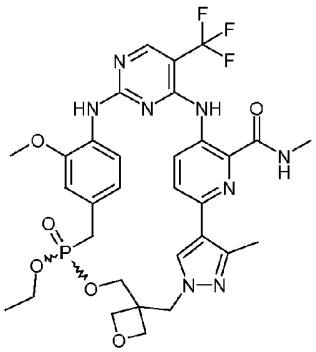
Composto 59H: 3-Benziloxi-2,2-difluoropropan-1-ol

A suspensão de 2,2-difluoropropano-1,3-diol (Composto 59I, 6,0 g, 53,5 mmol), 4-fluorofenilborónico acid (1,5 g, 10,7 mmol) e $K_2CO_3$ (11,0 g, 80,3 mmol) em DMF (50 ml) foi tratada com brometo de benzilo (8,9 ml, 74,9 mmol). A mistura de reacção foi agitada à t.a. durante 72h, diluída com acetato de etilo (200 ml) e lavada com água (5x100 ml). A fase orgânica foi seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada e concentrada para dar um óleo amarelo que foi purificado cromatografia em coluna ($SiO_2$, 20% acetato de etilo/hexanos) para dar 5 g (50%) do produto pretendido como um óleo. $^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,34 (m, 5H),

4,70 (s, 2H), 3,89-3,88 (m, 2H), 3,77 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H).

Composto 59I: 2,2-Difluoropropane-1,3-diol

Uma solução do éster 3-acetoxi-2-oxopropílico do ácido acético (6,2 g, 35,6 mmol) em DAST (11 ml) foi agitada durante 48h. A mistura de reacção foi adicionada gota a gota a uma mistura de gelo e carbonato de sódio sat.. A fase aq. foi extraída com acetato de etilo (3x100 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $Na_2SO_4$, filtradas e concentradas para dar 4,8 g (69%) do éster 3-acetoxi-2,2-difluoro-propílico do ácido acético que foi dissolvido em metanol e tratado com NaOMe (3,9 g, 73 mmol). Após 6h, a mistura de reacção foi neutralizada com resina de permuta iónica amberlite IR (acídica). A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar 2,8 g (70%) do produto pretendido como um óleo. $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,91 (t, *J* = 12,5 Hz, 4H), 1,8 (bs, 2H).



Exemplo 60: (10*R*)-10-Etoxi-14-metoxi-N,3-dimetil-20-(trifluorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.11$^{7,21}$]hentriaconta-

1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7, 3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido e (10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-N,3-dimetil-20-(trifiuorometil)spiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7, 3'-oxetano]-24-carboxamida 10-óxido

Preparou-se de forma análoga ao Exemplo 44 usando (3-{[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo racémico (Composto 60A, 259 mg, 0.285 mmol) para dar o produto pretendido como uma mistura racémica (88 mg, 44%). $^{1}$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ = 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,63 (dt, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 4,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,37 (dd, *J* = 21,4, 2,8 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). $^{19}$F NMR ($CD_3OD$, 376 MHz): δ = 64,0. $^{31}$P NMR ($CD_3OD$, 162 MHz): δ = 27,9. MS (ESI): *m/z* 703,60 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,27 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 60A: (3-{[3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-

il)metil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

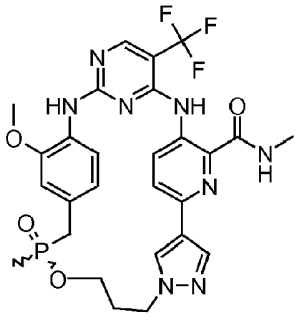
Preparou-se de forma análoga ao Composto 44A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 38C, 124 mg, 0,200 mmol) e (3-{[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metanol (Composto 60B, 75 mg, 0,24 mmol) para dar o produto pretendido. MS (ESI): *m/z* 909,76/911,76 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,63 min (analítico 2 min).

Composto 60B: (3-{[3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}oxetan-3-il)metanol

Este material foi preparado de forma análoga ao Composto 44B usando o Composto 60C $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,31 (s, 12H), 2,36 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,43 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,48 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H). MS (ESI): *m/z* 309,32 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,01 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 60C: 1-({3-[(Benziloxi)metil]oxetan-3-il}metil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole

Uma solução de (4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)-1*H*-3-metilpirazole (3,0 g, 14,4 mmol) em DMF (10 ml) foi tratada com hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 519 mg, 12,98 mmol) e metanossulfonato de {3-[(benziloxi)metil]oxetan-3-il}metilo (Composto 44D, 4,15 g, 21,6 mmol) à t.a. e aquecida a 80 °C durante 12 hrs. A mistura de reacção foi arrefecida até à t.a., vertida sobre água (100 ml) e extraída duas vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas para dar a resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 0,5 % metanol emm diclorometano) para dar 1,6 g (36%) do composto do título como o regioisómero predominante. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,51 (s, 1H), 7,25 -7,32 (m, 5H), 4,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,36-4,48 (m, 6H), 3,45 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).



Exemplo 61: (10*S*)-14-Metoxi-*N*,10-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*R*)-14-metoxi-*N*,10-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-

fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

O Exemplo 61 racémico foi preparado de forma análoga ao Exemplo 44 usando ácido [1-(3-{[(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)(metil)fosforil]oxi}propil)-1*H*-pirazol-4-il]borónico (Composto 61A, 196 mg, 0,264 mmol) para dar 112 mg do composto do título (69%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,52 (s, 1H), 8,33-8,40 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,47-3,60 (m, 1 H), 3,34 (s, 1 H), 3,17-3,28 (m, 1 H), 2,95 (s, 3H), 2,25 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 13,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 617,60 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,14min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 61A: (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)metilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propilo

(Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio hexafluorofosfato (2,24 g, 4,30 mmol) foi adicionado a uma suspensão em agitação de ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-

metoxibenzil)metilfosfínico (Composto 61 B, 845 mg, 1,43 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 3E, 362 mg, 1,43 mmol) e 1-metilimidazole (1,37 ml, 17,2 mmol) em 1,2-dicloroetano (31,2 ml) a 60 °C durante 16 hrs. A reacção foi parada com água e extraída com EtOAc (3x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificada usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf [0 → 10% MeOH em 1:1 EtOAc/DCM] para dar 194 mg do composto do título como uma mistura racémica (16%). MS (ESI): *m/z* = 824,65 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,17 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 61B: ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)metilfosfínico

A (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)metilfosfinato (Composto 61C, 130 mg, 0,215 mmol) em piridina (10 ml) adicionou-se bromotrimetilsilano (0,171 ml, 1,29 mmol). A mistura de reacção foi agitada à t.a. durante 16 hrs. A reacção foi concentrada *in vacuo* para dar um sólido, 100 mg do composto do título (79%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,04 (br. s., 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (br. s., 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,84-6,95 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,20 (d, J = 17,7 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). MS (ESI): *m/z* = 589,38/591,37 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,19 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 61C: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)metilfosfinato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B usando (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)metilfosfinato de etilo (Composto 61D, 270 mg, 0,64 mmol) e 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6D, 154 mg, 0,669 mmol) para dar 298 mg do composto do título (76%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,00 (br. s., 1H), 8,36 (s, 1H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,07 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,93 (td, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 4,04-4,16 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 617,06/619,06 $[M+H]^+$. HPLC: $t_R$ = 1,01 min (UPLC-TOF: polar_3 min).

Composto 61D: (4-{[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)metilfosfinato de etilo

Este material foi preparado de forma análoga ao Composto 1E substituindo o Composto 1F com o Composto 61E. Apór cromatografia relâmpago em coluna o material foi ainda purificado por HPLC/purificação dirigida por massa para isolar o composto do título como 1,09g de um óleo amarelo (70 %). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 1,31 (t, J = 7,07 Hz,

3H), 1,44 - 1,50 (m, 3H), 3,27 (d, J = 17,68 Hz, 2H), 3,91 - 3,95 (m, 3H), 4,01 - 4,12 (m, 2H), 6,89 - 6,96 (m, 1H), 7,02 - 7,09 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H).

Composto 61E: Éster etílico do ácido (4-Amino-3-metoxibenzil)-metil fosfónico

Pd /C (1,5 g) foi adicionado a uma solução do éster etílico do ácido (3-metoxi-4-nitrobenzil)-metil fosfónico (Composto 61 F, 8,0 g, 29,09 mmol) em etanol (70 ml). Esta mistura foi sujeita a hidrogenação à t.a. durante a noite. A mistura de reacção foi filtrada e o filtrado evaporado sob pressão reduzida para dar um óleo bruto. O produto pretendido foi isolado como 6,3 g (86%) de um óleo límpido usando cromatografia em coluna de sílica gel (2% MeOH/DCM). $^{1}$H NMR ($CDCl_3$-300 MHz): δ 1,23 (m, 3 H), 1,30 (d, *J* = 13,0 Hz, 3 H), 3,0 (d, *J* = 17,4 Hz, 2H), 3,67 (br. s., 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,02 (m, 2 H), 6,60 (s, 2 H), 6,69 (s, 1 H).

Composto 61 F: Éster etílico do ácido (3-metoxi - 4-nitrobenzil)-metil fosfónico

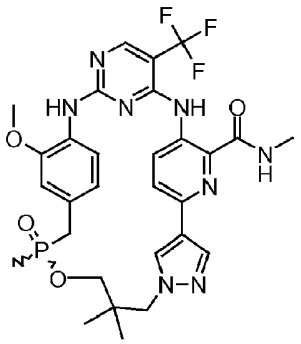
Uma solução de 4-bromometil-2-metoxi-1-nitrobenzeno (Composto 61G, 7,5 g, 30,36 mmol) e metilfosfonito dietílico (5,52 g, 40,59 mmol) em tolueno (60 ml) fou aquecida a reflux durante 16 hr. A mistura de reacção foi arrefecida até à t.a., diluída com acetato de

etilo (100 ml), lavada com água, seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada para dar um material oleoso castanho (8.2 g). Este material bruto foi tratado com hexano (6 X 20 ml) e o resíduo oleoso foi concentrado num evaporador rotativo para remover vestígios de hexano, assim como metilfosfonito dietílico, para dar o produto pretendido (8,0 g, 96%). $^1H$ NMR ($CDCl_3$- 300 MHz): δ 1,29 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 13,8 Hz, 3H), 3,17 (dd, *J* =17, 18 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1H).

Composto 61 F: 4-Bromometil-2-metoxi-1-nitrobenzeno

*N*-Bromosuccinimida (58,62 g, 329,34 mmol) foi adicionada aos poucos durante um período de 5-10 min a uma solução bem agitada de 4-metil-2-metoxi-1-nitrobenzeno (50,0 g, 299,4 mmol) e 1,1'-Azobis(ciclo-hexano carbonitrilo) (1,0 g, 4,1 mmol) em dicloroetano (600 ml) e a mistura resultante foi aquecida até refluxo sob uma luz UV durante um máximo de 7-8 hr. Após arrefecimento até à t.a., a mistura de reacção foi diluída com diclorometano (400 ml) e lavada com solução aquosa de $Na_2S_2O_4$, água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgância foi seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada para dar um sólido bruto (102,0 g) que foi triturado com éter diisopropílico para dar 43,0g do produto pretendido. O filtrado de éter diisopropílico foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (5

- 40% EtOAc/Hexanos) para obter mais 5,5g do produto pretendido (48,5 g, 66%). $^1$H NMR ($CDCl_3$-300 MHz): δ = 3,98 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 7,05 (dd, *J* = 6,60 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).



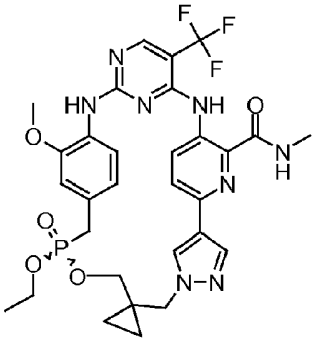
Exemplo 62: (10*S*)-14-metoxi-*N*,7,7,10-tetrametil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10R)-14-metoxi-*N*,7,7,10-tetrametil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Este material foi preparado de forma análoga ao Exemplo 44 usando (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)metilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Composto 61 B, 66,3 mg, 0,0779 mmol) para dar 32 mg of

Exemplo 62 como uma mistura racémica (64%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,36 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,36-3,49 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,46 (d, J = 13,9 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* = 645,20 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,94 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 62A: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)metilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

Este material foi preparado de forma análoga ao Composto 61A usando ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)metilfosfínico (Composto 61B, 250 mg, 0,42 mmol) e 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 47B, 119 mg, 0,424 mmol) para dar 70 mg do composto do título (19%). MS (ESI): *m/z* = 851,22/853,23 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,17 min (UPLC-TOF: polar_2 min).



Exemplo 63: (10'*S*)-10'-Etoxi-14'-metoxi-*N*-metil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaspiro[ciclopropane-1,7'-pentaciclo [21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriacontane]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'),18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida 10'-óxido e (10'*R*)-10'-etoxi-14'-metoxi-*N*-metil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaspiro[ciclopropane-1,7'-pentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriacontane]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'),18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida 10'-óxido

Este material foi preparado de forma análoga ao Exemplo 44 usando (1-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}ciclopropil)metil(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 63A, 584 mg, 0,664 mmol) para dar 145 mg dos compostos do título (33%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, J = 13,6

Hz, 2H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,17-4,22 (m, 1H), 3,81-3,91 (m, 5H), 3,34-3,61 (m, 7H), 2,95 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 4H). MS (ESI): *m/z* = 673,73 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,26 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 63A: (1-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}ciclopropil)metil(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 61A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 38C, 670 mg, 1,1 mmol) e (1-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}ciclopropil)metanol (Composto 63B, 300 mg, 1,08 mmol) para dar 584 mg do composto do título como uma mistura racémica (62%). MS (ESI): *m/z* = 879,92/881,81 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,61 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 63B: (1-{[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}ciclopropil)metanol

Uma solução de ({1-[(benziloxi)metil]ciclopropil}metil)-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (Composto 63C, 8 g, 21,7 mmol) em etanol (100 ml) foi tratada com paládio em carvão (10%, 6 g) e aquecida até 50 °C em atmosfera de hidrogénio durante 24 hrs. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado para dar um resíduo sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com éter isopropílico para dar 3,2 g (53 %) do material pretendido como um sólido branco. $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,54-0,65 (m, 4H).

Composto 63C: 1-({1-[(Benziloxi)metil]ciclopropil}metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazole

Uma solução de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)-1*H*-pirazole (8,62 g, 44,4 mmol) em DMF (12 ml) foi tratada com carbonato de césio (14,6 g, 44,4 mmol) e agitada à t.a. durante 10 min. Uma solução de metassulfonato de {1-[(benziloxi)metil]ciclopropil}metilo (Composto 63D, 12 g, 44,4 mmol) em DMF foi adicionada e aquecida a 70 °C durante 24 hrs. A mistura de reacção foi arrefecida à t.a., vertida sobre água, extraída com acetato de etilo, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar 12 g (73%) do composto pretendido como uma goma incolor que foi usado sem mais purificação. $^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25-7,34

(m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,71 (s, 2H), 0,56 (s, 2H).

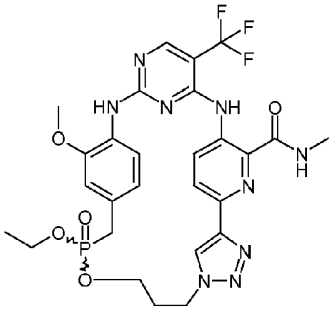
Composto 63D: Metanossulfonato de {1-[(benziloxi)metil]ciclopropil}metilo

Cloreto de metanossulfonilo (5,2 ml, 68,7 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução arrefecida em gelo de {1-[(benziloxi)metil]ciclopropil}metanol (Composto 63E, 11 g, 57,2 mmol) e trietilamina (15,5 ml,114 mmol) em diclorometano (50 ml). A mistura de reacção foi aquecida até à t.a. e deixada aagitar durante a noite. A mistura de reacção foi filtrada para remover os sólidos. O filtrado foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio seguido de solução saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar 12 g (77%) do produto pretendido como óleo amarelo claro que foi usado sem mais purificação. $^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7,41 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 0,61 -0,75 (m, 4H).

Composto 63E: (1-Benziloximetil-ciclopropil)-metanol

Este composto foi preparado por monobenzilação selectiva de (1-hidroximetil-ciclopropil)-metanol (30 g, 294 mmol) usando o procedimento de Maki *et al* in Tetrahedron Letters, 2009, 50, 1466- 1468. e purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 100% diclorometano) para dar

32 g (57%) do composto do título. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 - 7,34 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 3,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,43-2,44 (m, 1H), 0,44-0,54 (m, 4H).



Exemplo 64: (10*R*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-3,4,5,16,18,22,25,28-octaaza-10-fosfapentacicio[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido (10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-3,4,5,16,18,22,25,28-octaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Uma mistura de 3-[4-(tributilstannanil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propil(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 64A, 0,331 mmol assumidas) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11,6 mg, 0,0166 mmol) em 1,4-dioxana (8 ml) foi submetida a vácuo e gaseada com azoto (3x), depois aquecida a 100 °C durante 5 h. Uma mistura foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado

por cromatografia em gel de sílica (sistema ISCO: MeOH/DCM-EtOAc (1:1) = 0-15%) para dar o produto pretendido como um sólido branco, (51 mg, 24% de rendimento após os 2 passos). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10,86 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,66-4,77 (m, 2H), 4,05-4,11 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 21,2, 2,2 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,36-2,49 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 648,69 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,08 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

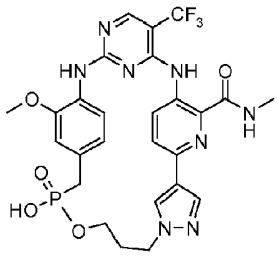
Composto 64A: 3-[4-(Tributilstananil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

A uma solução de hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 38C, 205 mg, 0,331 mmol), 3-[4-(tributilstananil)-1 H-1,2,3-triazol-1-il]propan-1-ol (Composto 64B, 165 mg, 0,397 mmol) e DIPEA (0,17 ml, 0,993 mmol) em 1,2-dicloroetano (8 ml) foi adicionado (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio hexafluorofosfato (517 mg, 0,993 mmol). A mistura resultante foi agitada à t.a. durante a noite. A mistura

foi diluída com DCM (30 ml), lavada com $NaHCO_3$ aq. sat. (2 x 20 ml), solução saturada de cloreto de sódio (20 ml) e seca sobre sulfato de sódio anidro. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (sistema ISCO: MeOH/DCM = 0-3%) para dar o produto pretendido, que foi usado no passo seguinte. MS (ESI): *m/z* 1018,86 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,22 min (UPLC-SQD : muito não polar_2 min).

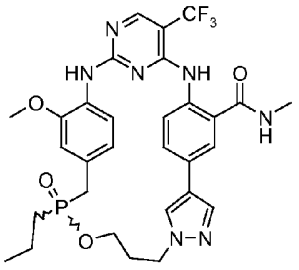
Composto 64B: 3-[4-(tributilstananil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propan-1-ol

Uma solução de tributilstaniletina (1,47 g, 4,67 mmol) e 3-azidopropan-1-ol (450 mg, 4,4 mmol) em PhMe (15 ml) foi aquecido a 80 °C em atmosfera de azoto durante 3 dias. Adicionou-se mais 0,5 eq. de tributilstaniletina e a mistura resultante foi aquecida a 110 °C durante 5 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (sistema ISCO: acetona/heptano = 0-30%) para dar o produto pretendido como um óleo incolor, 1,42 g, 77% de rendimento. $^1H$ NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,48 (s, 1H), 4,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 2H), 1,95 (br s, 1H), 1,54-1,58 (m, 6H), 1,33-1,37 (m, 6H), 1,10-1,14 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 9H).



Exemplo 65: 10-Hidroxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Uma solução de 10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido (Exemplo 6, 30,0 mg, 0,0464 mmol) em HCl concentrado (6,0 ml) foi agitado a 50 °C durante 72 horas. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida para dar uma espuma amarela. O material foi purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando uma coluna de fase reversa com Água/MeOH (100:0 → 0:100) como eluente para dar o composto do título como 7,5mg de um sólido branco (26%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ = 8,41 (br. s., 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (br. s., 1H), 7,87 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,0 (br. s., 1H), 6,27 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,42 (br. s., 2H), 3,83 (br. s., 3H), 3,52 (br. s., 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,16 (br. s., 2H). MS(ESI): *m/z* 619,17 [M+H]+. UPLC: $t_R$ = 0,80 min (polar_2 min).



Exemplo 66: (10*R*)-14-Metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*S*)-14-metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12, 14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Este material foi preparado de forma análoga ao Exemplo 44 usando 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-{[4-{[4-bromo-2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato (Composto 66A, 0,245 g, 0,288 mmol). Após cromatografia em coluna, o material foi triturado com DCM/heptano. O precipitado foi colhido e seco para dar os compostos do título como 4,5 mg de um sólido branco (2%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,37 (br. s., 1H), 8,30 (br. s., 1H), 8,03 (br. s., 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (br. s., 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 2H), 6,61 (br. s., 1H), 6,46 (br. s., 1H), 6,21 (d, J =

8,1 Hz, 1H), 4,30-4,56 (m, 2H), 4,09 (br. s., 1H), 3,82 (s, 3H), 3,32 (br. s., 1H), 2,82-3,10 (m, 5H), 2,25 (br. s., 2H), 1,61 (d, J = 18,9 Hz, 4H), 1,01 (br. s., 3H). MS(ESI): *m/z* 644,73 [M+H]+. UPLC: $t_R$ = 1,15 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 66A: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-{[4-{[4-bromo-2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato

A uma solução de 5-bromo-2-{[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino}-*N*-metilbenzamida (Composto 66B, 150,5 mg, 0,3674 mmol) e 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-amino-3-metoxibenzil)propilfosfinato (Composto 66C, 175,4 mg, 0,3674 mmol) em TFE (5,0 ml) adicionou-se TFA (0,0602 ml). A mistura de reacção foi agitada a 50 °C durante 24 horas. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo claro e purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando DCM/MeOH (100:0→ 90:10) como eluente para dar o composto racémico do título como 0,245g de um sólido branco (78%). MS(ESI): *m/z* 850,91/852,88 [M+H]+. UPLC: $t_R$ = 1,52 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 66B: 5-Bromo-2-{[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino}-*N*-metilbenzamida

2-{[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino}-*N*-metilbenzamida (WO 2010141406, 4,6 g, 13,9 mmol) e *N*-bromosuccinimida (2,46 g, 13,9 mmol) foram suspensos em DMF (8 ml) e agitados durante 1 hr. A mistura de reacção foi vertida sobre água e o precipitado resultante foi colhido por filtração, seco ao ar e purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 1% metanol em diclorometano) para dar 2,4 g (42%) do composto do título. $^1$H NMR (600 MHz,DMSO-$d_6$) δ: 11,88 (s, 1H), 8,93 (brs,1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H).

Composto 66C: (4-Amino-3-metoxibenzil)propilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

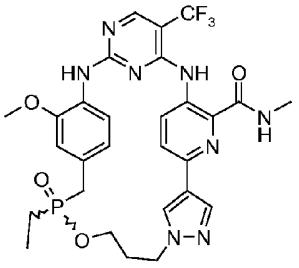
A uma solução de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil-(3-metoxi-4-nitrobenzil)prop-2-en-1-ilfosfinato (Composto 66D, 189,6 mg, 0,38 mmol) em EtOH (5,00 ml, 85,6 mmol) adicionou-se Paládio 10% p em carbono activado (40,0 mg, 0,038 mmol). A mistura de reacção foi submetida a vácuo e gaseada com hidrogénio (3x). A mistura de reacção foi deixada a agitar sob atmosfera de hidrogénio à t.a. durante 16 h. A mistura de reacção foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar um óleo claro, (0,1754 g, 98%). Este material foi usado em reacções sucessivas sem mais purificação. $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,77 (s, 1H),

6,70 (s, 1H), 6,66 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87-3,98 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,04 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 2,14 (quin, J = 6,3 Hz, 2H), 1,59-1,66 (m, 4H), 1,33 (s, 12H), 1,25 (s, 3H). MS (ESI): *m/z* 478,26 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,77 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 66D: (3-Metoxi-4-nitrobenzil)prop-2-en-1-ilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

A uma suspensão de ácido (3-metoxi-4-nitrobenzil)prop-2-en-1-ilfosfínico (Composto 37E, 241 mg, 0,888 mmol) e 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 3E, 224 mg, 0,888 mmol) em 1,2-dicloroetano (19 ml) e DIPEA (0,928 ml, 5,33 mmol) adicionou-se hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio (1387 mg, 2,665 mmol). A mistura de reacção foi agitada à t.a. durante 16 horas. A mistura de reacção foi parada com água (10 ml) e extraída com DCM (20 ml). A fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ (10 ml), lavada com solução saturada de cloreto de sódio (15 ml), seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo. O material bruto foi purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando DCM/MeOH (100:0 → 95:5) como eluente. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo claro. O material foi re-purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando 1:1 DCM-EtOAc/MeOH (100:0 → 95:5) como eluenteAs

fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo claro (189,6 mg, 42%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,81-7,87 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,73-5,86 (m, 1H), 5,19-5,32 (m, 2H), 4,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,90-4,04 (m, 5H), 3,20 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 2,61 (dd, J = 7,6, 17,4 Hz, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,33 (s, 12H). MS (ESI): *m/z* 506,63 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,23 min (UPLC-SQD: analítico_2min).




Exemplo 67: (10*R*)-10-Etil-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*S*)-10-etil-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Este material racémico foi preparado de forma análoga ao Exemplo 44 usando (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-

metoxibenzil)etilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propilo (Composto 67A, 0,275 g, 0,328 mmol) para dar os compostos do título. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8,54 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,43 (td, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 4,44-4,49 (m, 2H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (dtd, J = 4,3, 7,9, 11,7 Hz, 1H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,17-2,32 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 2H), 1,13 (td, J = 7,6, 18,6 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 631,64 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,18 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 67A: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

Este material foi preparado de forma análoga ao Exemplo 44A usando o ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfínico (Composto 67B, 0,220 g, 0,365 mmol) e 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 3E, 0,0918 g, 0,364 mmol) para dar o composto do título como uma espuma branca (275 mg, 90%). MS (ESI): *m/z* 837,21/839,20 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,14 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 67B: Ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfínico

Uma solução de (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfinato de etilo (Composto 67C, 1,11 g, 1,76 mmol) em piridina (15,0 ml) foi arrefecida até 0 °C e depois adicionou-se bromotrimetilsilano (1,39 ml, 10,6 mmol). A mistura de reacção foi lentamente aquecida à t.a. com agitação durante 72 horas. Aa mistura de reacção foi parada com MeOH (2,3 ml, 57 mmol) e depois concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo. O material foi dissolvido em DCM (10 ml) e lavado com HCl 3 N (10 ml), foi lavado com uma solução saturada de cloreto de sódio (10 ml), seco sobre $Na_2SO_4$, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo claro. A cada de ácido foi saturada com NaCl sólido e extraída com DCM (10 ml). A fase orgânica foi seca sobre $Na_2SO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo claro. Ambos os lotes de sólidos foram combinados (932,5 mg, 88%). $^1H$ NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,91 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 5H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,13 (td, J = 7,5, 18,3 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 603,42/605,40 $[M+H]^+$.

UPLC: $t_R$ = 1,24 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 67C: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfinato de etilo

A mistura de 3-amino-6-bromo-N-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6D, 477,74 mg, 2,0766 mmol) e (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfinato de etilo (Composto 67C, 1000,0 mg, 2,2842 mmol) em TFE (8,29 ml) foi preparada num tubo selável para suportar pressão equipado com uma barra de agitação e subsequentemente tratado com TFA (319,97 uL, 4,1532 mmol). O tubo foi fechado e aquecido a 75°C durante a noite. A solução de reacção foi concentrada directamente sobre $SiO_2$, aplicada numa cassete para amostras e purificada por cromatografia em coluna (Teledine-ISCO Combiflash, 0 - 5% MeOH/DCM) para isolar ~800mg de material puro. As fracções impuras foram combinadas, concentradas e recromatografadas como descrito para isolar mais 300mg do produto pretendido num total de 1,11g (85%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9,03 (br. s., 1H) 8,38 (s, 1H) 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,07 (t ,J = 1,8 Hz, 1H) 6,93 (dt, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H) 4,01 - 4,14 (m, 2H) 3,89 (s, 3H) 2,94 (s, 3H) 1,70 - 1,84 (m, 2H) 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,16 (dt, J = 18,2, 7,7 Hz, 3H); O dubleto do carbono benzílico (acoplagem P) obscurecido por MeOH. MS(ESI): 631,50, 633,47 [M+H]; UPLC: $t_R$ = 1,41

(analítico_2min).

Composto 67D: [(4-{[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxifenil)metil](etil) fosfinato de etilo

Uma solução de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (4,43 g, 20,5 mmol) em dicloroetano e t-butanol (1:1, 10 ml) foi tratada com $ZnCl_2$ (1M em éter, 20,5 ml) e agitada durante meioa hora à t.a. A mistura de reacção foi arrefecida até 0°C e uma solução de (4-amino-3-metoxifenil)metil-etil fosfinato de etilo (Composto 67E, 4 g, 13,69 mmol) eem dicloroetano e t-butanol (1:1, 10 ml) seguido de diisopropiletilamina (3,57 ml, 20,5 mmol) foram adicionados gota a gota. A mistura foi deixada a agitar durante 24 hrs. Um resíduo espesso sedimentou no fundo do frasco. Os solventes foram decantados e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 1% metanol em diclorometano) para dar 4 g do isómero puro pretendido. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,4Hz, 1H), 8,04 (s,1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, J=8Hz, 1H), 4,04-4,11 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,11 (d, J= 19,5 Hz, 2H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,25 (t, J= 7Hz, 3H), 1,10 (t, J=7 Hz, 3H).

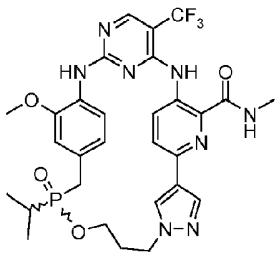
Composto 67E: (4-amino-3-metoxifenil)metil-etil fosfinato de etilo

A solução de etil[(3-metoxi-4-nitrofenil) metil]fosfinato de etilo (Composto 67F, 6 g, 20,9 mmol) em

etanol (20 ml) foi tratada com paládio em carbono (10%, 1 g) e hidrogenada a 45 psi durante 24 hrs. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado para dar 5 g de amine pura. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,72 (s, 1H), 6,6 (s, 2H), 4,05-4,13 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,1 (brs, 2H) 3,01 (d, J= 16,4 Hz, 2H), 1,55-1,61(m, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,08 (t, 3H).

Composto 67F: Etil[(3-metoxi-4-nitrofenil) metil]fosfinato de etilo

Uma mistura de 4-(bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenzeno (Composto 61 F, 8 g, 32,5 mmol), solução de dietil etil fosfonito em THF (30 ml) (Synthetic Communications, 2003, 33, 1665-1674, 9g, 60,2 mmol) e Tolueno (100ml) foram aquecidos a 90°C durante 24 hrs. Os solventes foram removidos por destilação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 1% metanol em diclorometano) para dar 6 g do composto pretendido puro. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,8 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,05-4,08 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,14 (d, J= 16 Hz, 2H), 1,30-1,7 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,12 (t, 3H).



Exemplo 68: (10*R*)-14-Metoxi-*N*-metil-10-(propan-2-il)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido (10*S*)-14-metoxi-*N*-metil-10-(propan-2-il)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

**A** mistura racémica foi preparada de forma análoga ao Exemplo 67 usando (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propan-2-ilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Composto 68A, 0,330 g, 0,388 mmol). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10,97 (br. s., 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27-8,38 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,36 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,33-4,53 (m, 2H), 4,16 (tt, J = 5,2, 10,9 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3H), 3,50-3,60 (m, 1 H), 2,99-3,18 (m, 5H), 2,27 (dd, J = 4,5, 9,3 Hz, 2H), 1,99 (tt, J = 7,2, 13,8 Hz, 1H), 1,26 (ddd, J = 7,2, 17,4, 18,4 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 645,75 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,28 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 68A: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propan-2-ilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

A uma suspensão do ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propan-2-ilfosfínico (Composto 68B, 0,240 g, 0,389 mmol) e 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 3E, 97,9 g, 0,388 mmol) em 1,2-dicloroetano (8,53 ml) e DIPEA (0.812 ml, 4,66 mmol) adicionou-se (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio hexafluorofosfato (1,21 g, 2,33 mmol). A mistura de reacção foi agitada a 60 °C durante 16 hours. A mistura de reacção foi parada com água (10 ml) e extraída com DCM (20 ml). A fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ (10 ml), lavada com solução saturada de cloreto de sódio (15 ml), seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo castanho. O material bruto foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando 1:1 DCM-EtOAc/MeOH (100:0 → 90:10) como eluente para dar o composto do título como uma espuma branco escuro. MS (ESI): *m/z* 851,84/853,82 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,57 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 68B: Ácido (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-

metoxibenzil)propan-2-ilfosfínico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 67B substituindo o Composto 67C com (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propan-2-ilfosfinato de etilo (Composto 68C). MS (ESI): *m/z* 617,43/619,41 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,30 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 68C: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propan-2-ilfosfinato de etilo

A uma solução de (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propan-2-ilfosfinato de etilo (Composto 68D, 1,00 g, 2,21 mmol) e 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (Composto 6D, 0,516 g, 2,24 mmol) em TFE (11.71 ml) adicionou-se TFA (0,341 ml, 4,43 mmol). A mistura de reacção foi aquecida a 80 °C durante 16 horas. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida para um óleo marelo claro. O material bruto foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando DCM/MeOH (100:0 → 95:5) como eluente para dar o produto pretendido como um sólido branco (865 mg, 61%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12,97 (br. s., 1H), 8,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,59 (d, J =

9,1 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 3,92-4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 2,8, 14,9 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,18-1,27 (m, 9H). MS (ESI): *m/z* 645,55/647,54 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,47 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 68D: (4-{[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propan-2-ilfosfinato de etilo

Este material foi preparado de forma análoga ao Composto 67D substituindo o Composto 67E com (etil(4-amino-3-metoxibenzil)propan-2-ilfosfinato (Composto 68E, 4 g, 14.7 mmol). O composto do título foi isolado como 4g de uma mistura contendo 20% do outro regioisómero (etil(4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino}-3-metoxibenzil)propan-2-ilfosfinato após purificação por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 1% metanol em diclorometano). $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,3 (d, J=6,8 Hz,1H), 8,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,05-1,3 (m, 9H).

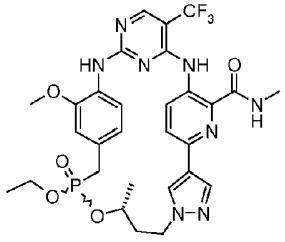
Composto 68E: (4-Amino-3-metoxibenzil)propan-2-ilfosfinato de etilo

Uma solução de (3-metoxi-4-nitrobenzil)propan-2-ilfosfinato de etilo (Composto 68F, 6 g, 20,9 mmol) em etanol (20 ml) foi tratada com paládio em carbono (10%, 1

g) e hidrogenada a 45 psi durante 24 hrs. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado para dar 5 g de amine pura. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,77 (s, 1H), 6,59-6,63 (m, 2H), 4,10-4,20 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,65-3,8 (q, 2H),) 2,97-3,02 (m, 2H), 1,80 -1,85 (m, 1H), 1,06-1,22 (m, 9H).

Composto 68F: (3-Metoxi-4-nitrobenzil)propan-2-ilfosfinato de etilo

Uma mistura de 4-(bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenzeno (Composto 61F, 8 g, 32,5 mmol), solução de dietilisopropilfosfonito em THF (30 ml) (Synthetic Communications, 2003, 33, 1665-1674, 10,1 g, 60,2 mmol) e tolueno (100ml) foram aquecidos a 90°C durante 24 hrs. Os solventes foram removidos por destilação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 1% metanol em diclorometano) para dar 5 g (51%) do composto pretendido puro. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,8-4(m, 5H), 3,09-3,18 (m, 2H), 1,86-1,91 (m,1H), 1,15-1,25 (m, 9H).



Exemplo 69: (8*R*,10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*,8-

dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (8*R*,10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,8-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

A mistura racémica foi preparada de forma análoga ao Exemplo 44 usando (2R)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-il (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 69A, 442 mg, 0,510 mmol) para dar 45 mg do composto do título (13%). Os diastereoisómeros foram separados por SFC numa fase estacionária quiral como descrito na Tabela 1. Exemplo 69A: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,69 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,43-4,53 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,27-2,44 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 661,53 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,22 min (UPLC-TOF: polar_2 min). Exemplo 69B: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,52

(s, 1H), 8,26-8,33 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,43-4,54 (m, 1H), 4,24-4,38 (m, 2H), 3,84-3,98 (m, 2H), 3,71-3,78 (m, 3H), 3,08-3,26 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 661,51 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,19 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 69A: (2*R*)-4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-il (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

1-Metilimidazole (1,91 ml, 24 mmol) foi adicionado a uma suspensão em agitação de hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 38C, 1 g, 2 mmol), (2*R*)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-ol (Composto 69B, 430 mg, 1,6 mmol) e (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio hexafluorofosfato (5,04 g, 9,69 mmol) em 1,2-dicloroetano (49,5 ml). A reacção foi deixada a agitar a 60 °C durante 24hrs, após o que, foi concentrada in vacuo para dar um sólido e purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® RF [0 - 5% MeOH em 1:1 EtOAc/DCM] para dar 442 mg do produto pretendido como uma mistura of diastereoisómeros (32%). MS (ESI): *m/z* = 867,78/869,81

$[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,69 min (UPLC-TOF: polar_2 min)

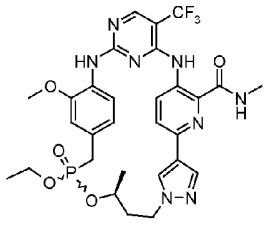
Composto 69B: (2*R*)-4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-ol

Uma solução de (*R*)-1-(3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]butil]-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (Composto 69C, 5 g, 13,1 mmol) em THF (20 ml) foi tratada com fluoreto de tetrabutilamónio (26 ml, 1M em THF) e agitada durante 24 hrs à t.a. em atmosfera de azoto. O tetra-hidrofurano foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 1% metanol em diclorometano) para dar uma goma incolor (600 mg, 17%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,15-4,23(m, 2H), 3,60-3,71 (m, 1H), 1,7-1,98 (m, 2H), 1,23 (s, 12H), 1,12 (s, d, 3H).

Composto 69C: 1-[(3*R*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}butil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole

Uma suspensão em agitação de (*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi) 4-metilbenzenosulfonato de butilo (J. Org. Chem. 2009, 74, 2842-2845, 5g, 13,9 mmol) e carbonato de césio (5 g, 15,2 mmol) em DMF (5 ml) foi tratada com 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)-1*H*-pirazole (2,7 g, 13,9 mmol) e aquecida a 70 °C durante a noite. A mistura de reacção foi arrefecida até à t.a. e diluída com água (25

ml). A fase oleosa foi separada e a fase aquosa foi extraída com hexanos (2x50 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e secas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas para dar o produto pretendido como uma goma amarela claro. Rendimento: 5,2 g (quantitativo). $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 2,05-1,94_(m, 2H), 1,28 (s, 12H), 1,14 (d, J=8 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H) 0,01 (s, 6H).



Exemplo 70: (8*S*,10*S*)-10-Etoxi-14-metoxi-*N*,8-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.11$^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (8*S*,10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,8-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.11$^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

A mistura racémica foi preparada de forma análoga ao Exemplo 44 usando (2S)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-il (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 70A, 453 mg, 0,523 mmol) para dar 72,7 mg do composto do título (21%). Os diastereoisómeros foram separados por SFC numa fase estacionária quiral como descrito na Tabela 1. Exemplo 70A: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,41-4,52 (m, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,25-4,36 (m, *J* = 19,7 Hz, 1H), 4,03-4,17 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57-3,69 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,23-2,41 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,73 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 661,55 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,22 min (UPLC-TOF: polar_2 min). Exemplo 70B: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,51 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,43-4,55 (m, 1H), 4,24-4,37 (m, 2H), 3,83-3,98 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,04-3,27 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* = 661,50 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,19 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 70A: (2*S*)-4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-il (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-

metoxibenzil)fosfonato de etilo

O Composto racémico 70A foi preparado de forma análoga ao Composto 69A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 38C, 1 g, 2 mmol) e (2S)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-ol (Composto 70B, 400 mg, 2 mmol) para dar 454 mg do composto do título como uma mistura de diastereoisómeros (30%). MS (ESI): *m/z* = 867,82/869,81 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,69 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

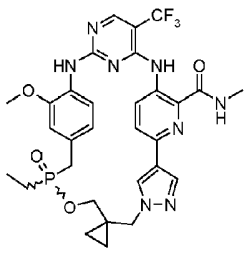
Composto 70B: (2*S*)-4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-ol

Uma solução de (*S*)-1-(3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]butil]-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (Composto 70C, 7,7 g, 20,2 mmol) em THF (30 ml) foi tratado com fluoreto de tetrabutilamónio (30 ml, solução 1M em THF) e agitada durante 24 hrs à t.a. em atmosfera de azoto. O tetra-hidrofurano foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 1% metanol em diclorometano) para dar uma goma incolor (1g, 20%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 1 H), 1,7-1,98 (m, 2H), 1,23 (s, 12H), 1,12 (s, d, 3H).

Composto 70C 1-[(3*S*)-3-{[*tert*-

Butil(dimetil)silil]oxi}butil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole

Uma suspensão em agitação de 4-metilbenzenosulfonato de (*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)butilo (Preparado usando o procedimento encontrado em J. Org. Chem. 2009, 74, 2842-2845, 7.5 g, 20.8 mmol) e carbonato de césio (7,5 g, 22,8 mmol) em DMF (7,5 ml) foi tratada com 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)-1*H*-pirazole (4 g, 20,8 mmol) e aquecida a 70°C durante a noite. A mistura de reacção foi arrefecida até à t.a. e diluída com água (25 ml). A fase oleosa foi separada e a fase aquosa foi extraída com hexanos (2x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas para darem o produto pretendido como uma goma amarelo claro. Iield: 7,7 g (quantitativo). $^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,28 (s, 12H), 1,14 (d, J= 8 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H) 0,01 (s, 6H).



Exemplo 71: (10'*R*)-10'-Etil-14'-metoxi-*N*-metil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaspiro[ciclopropano-1,7'-

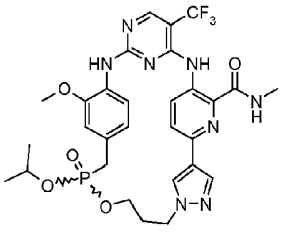
pentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriacontane]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'),18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida 10'-óxido e (10'*S*)-10'-etil-14'-metoxi-*N*-metil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaspiro[ciclopropano-1,7'-pentaciclo[21.2.2.2$^{12,15}$.1$^{2,5}$.1$^{17,21}$]hentriacontane]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'),18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida 10'-óxido

**A** mistura racémica foi preparada de forma análoga ao Exemplo 44 usando (1-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}ciclopropil)metil(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfinato de etilo (Composto 71A, 129 mg, 0,150 mmol) para dar 23,7 mg do composto do título (24%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.58 (s, 1H), 8.34-8.40 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,10-3,26 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,10 (td, J = 7,7, 18,5 Hz, 3H), 0,69-0,99 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* = 657,65 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,23 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 71A: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-

metoxibenzil)etilfosfinato de (1-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}ciclopropil)metilo.

O Composto racémico 71A foi preparado de forma análoga ao Composto 69A usando o ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfínico (Composto 67B, 206 mg, 0.341 mmol) e (1-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}ciclopropil)metanol (Composto 63B, 400 mg, 2 mmol) para dar 129 mg do composto do título (48%). MS (ESI): *m/z* = 879,92/881,81 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,61 min (UPLC-TOF: polar_2 min).



Exemplo 72: (10*R*)-14-Metoxi-*N*-metil-10-(propan-2-iloxi)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*S*)-14-metoxi-*N*-metil-10-(propan-2-iloxi)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-

1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

A mistura racémica foi preparada de forma análoga ao Exemplo 44 usando 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de propan-2-ilo (Composto 72A). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,60 (td, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,27 (quin, J = 5,8 Hz, 2H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 661,73 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,30 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 72A: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de propan-2-ilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 44A substituindo o Composto 38C com hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-

metoxibenzil)fosfonato de propan-2-ilo (Composto 72B). MS (ESI): *m/z* 867,90/869,91 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,60 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 72B: Hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de propan-2-ilo

A uma solução de (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilpropan-2-ilo (Composto 72C, 550,0 mg, 0,83 mmol) em piridina (5,50 ml) adicionou-se iodeto de sódio (748 mg, 4,99 mmol). A reacção foi aquecida a 120 °C durante 24 horas. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida para dar uma sólido preto. O resíduo sólido foi dissolvido em água (15 ml), depois acidificada com HCl conc. (pH ~ 1-2) e extraída com DCM (20 ml). A fase orgânica foi lavada com água (15 ml), lavada com solução saturada de cloreto de sódio (15 ml), seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para um sólido branco (0,47 g, 90%). O material foi usado em reacções sucessivassem mais purificação. MS (ESI): *m/z* 633,50/635,54 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 0,57 min (analítico_1 min).

Composto 72C: Propan-2-il (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com propan-2-il (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo (Composto 72D). MS (ESI): *m/z* 661,11/663,09 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,14 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 72D: Propan-2-il (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de etilo

Uma solução de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (7,5 g, 34,7 mmol) em dicloroetano e *t*-butanol (1:1, 10 ml) foi tratada com $ZnCl_2$ (solução 1M em éter, 35 ml) e agitada durante meia hora à t.a. A mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C e uma solução de [(4-amino-3-metoxifenil)metil]fosfonato de etilpropan-2-ilo (Composto 72E, 5 g, 16,28 mmol) em dicloroetano e t-butanol (1:1, 10 ml) seguido de diisopropiletilamina (6 ml , 34,7 mmol) foi adicionada gota a gota com agitação continuada durante 24 hrs. O precipitado branco resultante foi colhido por filtração. O sólido foi dissolvido em diclorometano, lavado com água (2x 50ml), seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e evaporado para dar 6,3 g do isómero puro pretendido. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,6 (s, 1H), 8,32(d, J=8,4Hz, 1H), 8,04 (s,1H), 7,04(s, 1H), 6,89 (d, J=8 Hz,

1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,23 (d, J= 21 Hz, 2H), 1,24-1,33 (9H).

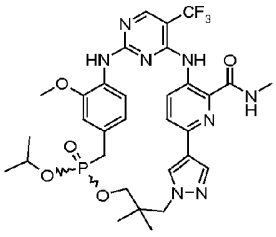
Composto 72E: (4-amino-3-metoxibenzil)fosfonato de etilpropan-2-ilo

Uma solução de [(3-metoxi-4-nitrofenil) metil]fosfonato de etilpropan-2-ilo (6 g, 20,9 mmol) em etanol (20 ml) foi tratada com paládio em carbono (10%, 1 g) e hidrogenada a 45 psi durante 24 hrs. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado para dar 5 g da amina pura. $^{1}$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6,79 (s, 1H), 6,69-6,71 (m, 2H), 4,60-4,61 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,1 (brs, 2H) 3,01 (d, J= 16,4 Hz, 2H), 1,18-1,28 (m, 9H).

Composto 72F: (3-Metoxi-4-nitrobenzil)fosfonato de etilpropan-2-ilo

Uma solução de (3-metoxi-4-nitrobenzil)fosfonato dietílico (Composto 1G, 5g, 15,5 mmol) em cloreto de tionilo (50 ml, 690 mmol) foi tratada com uma quantidade catalítica de DMF e aquecida até refluxo sob atmosfera de azoto durante 6 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e co-evaporada com dicloroetano (50 ml) para dar o (cloro[(3-metoxi-4-nitrofenil)metil]fosfinato de etilo bruto. Este material foi suspenso em DCM (20 ml) e adicionado a uma solução de 2-propanol (4 ml, 52 mmol) e DIPEA (6 ml, 34,5 mmol) em DCM (20 ml). A mistura

resultante foi agitada à t.a. durante 24 hrs. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ($SiO_2$, 5% metanol em diclorometano) para dar 3 g do produto pretendido como um óleo amarelo claro. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,8 2(d, J=8,4 Hz, 1H), 7.1 (s, 1H), 6,92 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,6-4,4,75 (m, 1H), 4,05-4,08 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,18 (d, J= 20 Hz, 2H), 1,18-1,25 (m, 9H).



Exemplo 73: (10*R*)-14-Metoxi-*N*,7,7-trimetil-10-(propan-2-iloxi)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10S)-14-metoxi-*N*,7,7-trimetil-10-(propan-2-iloxi)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

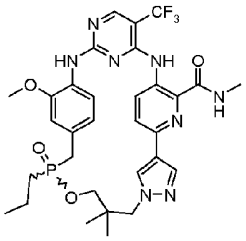
**A** mistura racémica foi preparada de forma análoga ao Exemplo 44 usando (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilpropan-2-ilo (Composto 73A, 149 mg, 0,167 mmol) para dar 22,4 mg do composto do título (20%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,58 (s, 1H), 8,34-8,40 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,10-3,26 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,10 (td, J = 7,7, 18,5 Hz, 3H), 0,69-0,99 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* = 689,71 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,38 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

Composto 73A: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil propan-2-ilo

**O** Composto racémico 73A foi preparado de forma análoga ao Composto 69A usando hidrogeno(4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)fosfonato de propan-2-ilo (Composto 72B, 265 mg, 0,418 mmol) e 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 47B, 117 mg, 0,418 mmol) para dar 149 mg do

composto do título (40%). MS (ESI): *m/z* = 895,81/897,83 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,77 min (UPLC-TOF: polar_2 min).



Exemplo 74: (10*R*)-14-Metoxi-*N*,7,7-trimetil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*S*)-14-metoxi-*N*,7,7-trimetil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

A mistura racémica foi preparada de forma análoga ao Exemplo 44 usando (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Composto 6A, 0,318 g, 0,362 mmol). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J =

8,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (td, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,58-1,79 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,97-1,03 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 673,76 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,44 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 74A: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de 2,2-Dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

A uma suspensão do ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfínico (Composto 74B, 0,500 g, 0,810 mmol) e 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (Composto 47B, 227 mg, 0,809 mmol) em 1,2-dicloroetano (24,4 ml) e 1-metilimidazole (0,967 ml, 12,1 mmol) adicionou-se (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio hexafluorofosfato (2530 mg, 4,85 mmol). Após agitação a 60 °C durante 16 horas, a mistura de reacção foi parada com água (10 ml) e extraída com DCM (20 ml). A fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ (10 ml), lavada com solução saturada de cloreto de sódio (15 ml), seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo castanho. O material bruto foi purificado usando um

sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando 1:1 DCM-EtOAc/MeOH (100:0→ 95:5) como eluente. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para dar uma espuma branco esuro (318,1 mg, 45%). MS (ESI): *m/z* 879,93/881,94 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,67 min (UPLC-TOF: polar_2 min).

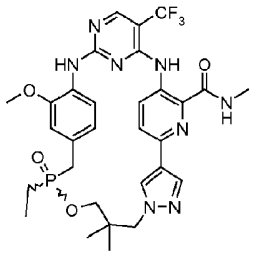
Composto 74B: Ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfínico

Preparou-se de forma análoga ao Composto 67B substituindo o Composto 67C com (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de etilo (Composto 74C). MS (ESI): *m/z* 617,55/619,52 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,31 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 74C: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de etilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 1B substituindo o Composto 1C com o composto 6D and Composto 1E com (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de etilo (Composto

37C). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12,25 (s, 1H), 9,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,69 (br. s., 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 3,98-4,13 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,13 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,62-1,68 (m, 4H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98-1,04 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 645,62/647,56 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,47 min (UPLC-SOD: analítico_2min).



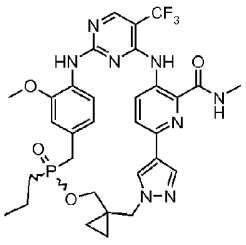
Exemplo 75: (10*R*)-10-Etil-14-metoxi-*N*,7,7-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido e (10*S*)-10-etil-14-metoxi-*N*,7,7-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$11^{7,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

A mistura racémica foi preparada de forma análoga ao Exemplo 44 usando (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Composto 75A, 0,4699 g, 0,5429 mmol). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (td, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,35-3,47 (m, 2H), 3,16-3,27 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,71-1,87 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 6H), 1,11 (s, 3H). MS (ESI): *m/z* 659,74 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,39 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 75A: (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 74A substituindo o Composto 74B com o ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)etilfosfínico (Composto 67B). MS (ESI): *m/z* 865,86/867,92 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,61 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



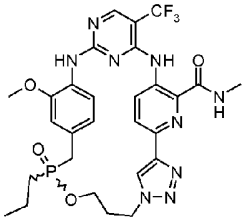
Exemplo 76: (10'*R*)-14'-Metoxi-*N*-metil-10'-propil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaspiro[ciclopropano-1,7'-pentaciclo [21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriacontane]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'),18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida 10'-óxido e (10'*S*)-14'-metoxi-*N*-metil-10'-propil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaspiro[ciclopropano-1,7'-pentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriacontane]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'),18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida 10'-óxido

A mistura racémica foi preparada de forma análoga ao Exemplo 67 usando (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de (1-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}ciclopropil)metilo (Composto 8A, 0,340 g, 0,388 mmol). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10,99 (s, 1H), 9,03 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,63

(d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,11-4,21 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,48-3,62 (m, 2H), 3,05-3,26 (m, 2H), 2,83 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,30-1,54 (m, 4H), 0,76-0,87 (m, 5H), 0,67 (br. s., 2H). MS (ESI): *m/z* 671,64 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,28 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 76A: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de (1-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}ciclopropil)metilo

Preparou-se de forma análoga ao Composto 74A substituindo o Composto 47B com (1-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil}ciclopropil)metanol (Composto 63B). MS (ESI): *m/z* 877,90/879,86 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,60 min (UPLC-SQD: analítico_2min).



Exemplo 77: (10*R*)-14-Metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-3,4,5,16,18,22,25,28-octaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-

carboxamida 10-óxido e (10S)-14-metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-3,4,5,16,18,22,25,28-octaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.$2^{12,15}$.$1^{2,5}$.$1^{17,21}$]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida 10-óxido

Uma mistura de (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de 3-[4-(tributilstannanil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilo (Composto 77A, 336 mg, 0,331 mmol) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11,6 mg, 0,0166 mmol) em 1,4-dioxana (8 ml) foi submetido a vácuo e gaseado com azoto (3x). A mistura de reacção foi aquecida a 100 °C durante 24 h. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo castanho. O material bruto foi purificado num sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando 1:1 DCM-EtOAc/MeOH (100:0 → 90:10) como eluente. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para dar um sólido branco (41,0 mg, 19%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ = 8,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,33 (td, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 4,69-4,82 (m, 2H), 4,11-4,17 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,24 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,05-3,16 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,32-2,49 (m, 2H), 1,42-1,59 (m, 4H), 0,88-0,95 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 646,51 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,10 min (UPLC-SQD: analítico_2min).

Composto 77A: (4-{[4-{[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfinato de 3-[4-(tributilstannanil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilo

A uma solução do ácido (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibenzil)propilfosfínico (Composto 74B, 0,370 g, 0,599 mmol), 3-[4-(tributilstannanil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propan-1-ol (Composto 64B, 0,299 g, 0,719 mmol) e DIPEA (0,313 ml, 1,80 mmol) em 1,2-dicloroetano (10,0 ml) adicionou-se (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfónio hexafluorofosfatoe (0,936 g, 1,80 mmol). A mistura resultante foi agitada à t.a. durante 16 horas. A mistura de reacção foi parada com $NaHCO_3$ aq. sat. (10 ml) e extraída com DCM (20 ml). A fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ aq. sat. (10 ml), lavada com solução saturada de cloreto de sódio (15 ml), seca sobre $Na_2SO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo castanho. O material bruto foi purificado usando um sistema Teledine ISCO Combiflash® Rf usando 1:1 DCM-EtOAc/MeOH (100:0 → 90:10) como eluente. As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para dar um sólido branco escuro (352,1 mg, 57,8%). MS (ESI): *m/z* 1016,90 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R$ = 1,44 min (UPLC-SQD: analítico_não-polar 2 min).

SFC (Cromatografia de Fluidos Supercríticos) usando uma fase estacionária quiral pode ser usada para separar os Exemplos racémicos anteriores nos seus enantiómeros individuais. A tabela que se segue apresenta a lista dos Exemplos que foram separados juntamente com as condições de quiralidade relevantes de SFC usadas. Com a excepção dos Exemplos 69 e 70, os dados de $^1$H NMR e LC-MS para os enantiómeros foram idênticos aos dados obtidos para a mistura racémica:

**Tabela 1.** Condições de quiralidade de SFC usadas para separar e identificar Exemplos seleccionados

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|
| 4 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ; | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5u | 4,33 | 4A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Gradiente/Isocrático(modificador): isocrático 50% | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | 4,73 | 4B |
| | $t_R$ (1) =11,72 | $t_R$ (1)=4,33 | | |
| | $t_R$ (2) =15,33 | $t_R$ (2)=4,73 | | |
| 6 | Coluna quiral: CHIRALPACK IC 21 x 250mm, 5µ | Coluna quiral: CHIRALPACK IC 4,6 x 100mm, 5u | 2,58 | 6A |
| | Modificador: 0,2%IPAmina em MeOH | Modificador: 0,2% IP Amina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min Isocrático: 60% | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 5,80 | 6B |
| | $t_R$ (1) = 13,82 minutos | Isocrático: 30% | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | $t_R$ (2) = 23,17 minutos | | $t_R$ (1) = 2,58 minutos | | |
| | | | $t_R$ (2) = 5,80 minutos | | |
| 24 | Coluna quiral: CHIRALPACK AS 20 x 250mm, 5µ | | Coluna quiral: CHIRALPACK AS 4,6 x 100mm, 5µ | 4,20 | 24A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 5,17 | 24B |
| | Gradiente (modificador): isocrático 50% | | Gradiente (modificador): 10-60% in 5 min | | |
| | $t_R$ (1) = 9,42 | | $t_R$ (1) = 4,20 | | |
| | $t_R$ (2) = 12,95 | | $t_R$ (2) = 5,17 | | |
| 34 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ | 4,17 | 34A |
| | Modificador: 0,2%IPAmina em MeOH | | Modificador: 0,2%IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Gradiente: | | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | | |
| | Início_% | Fim_% | Duração (seg) | | |
| | 35 | 55 | 600 | $t_R$ (1) = 4,17 | 5,08 |
| | 55 | 60 | 300 | $t_R$ (2) = 5,08 | |
| | 60 | 60 | 540 | | |
| | 60 | 35 | 60 | | |
| | 35 | 35 | 120 | | |
| | | | | | |
| | $t_R$ (1) = 16,76 min | | | | |
| | $t_R$ (2) = 20,96 min | | | | |
| 35 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ | 3,95 | 35A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | | |
| | Gradiente (modificador): | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 4,58 | 35B |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Início_% | Fim_% | Duração (seg) | Gradiente (modificador) | | |
| | 40 | 60 | 120 | $t_R$ (1) = 3,95 | | |
| | 60 | 60 | 1500 | $t_R$ (2) = 4,58 | | |
| | 60 | 40 | 60 | | | |
| | 40 | 40 | 120 | | | |
| | $t_R$ (1) = 12.03 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 15.93 | | | | | |
| 37 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ; | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ; | 5,01 | 37A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 6,35 | 37B |
| | Gradiente (modificador): isocrático 60% | | | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | | |
| | $t_R$ (1) = 11,83 | | | $t_R$ (1) = 5,01 | | |
| | $t_R$ (2) = 28,62 | | | $t_R$ (2) = 6,35 | | |
| 44 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ | 5,45 | 44A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 7,28 | 44B |
| | Gradiente (modificador): isocrático 60% | | | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |
| | $t_R$ (1) = 16,77 | | | $t_R$ (1) = 5,45 | | |
| | $t_R$ (2) = 32,57 | | | $t_R$ (2) = 7,28 | | |
| 45 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4.6 x 100mm, 5µ | 5,05 | 45A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 6,75 | 45B |
| | Gradiente (modificador): isocrático 60% | | | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $t_R$ (1)= 15,75 | | | $t_R$ (1) = 5,05 | | |
| | $t_R$ (2) = 27,32 | | | $t_R$ (2) = 6,75 | | |
| 47 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ | 4,77 | 47A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | | | |
| | Gradiente (modificador): | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 5,85 | 47B |
| | Início_% | Fim_% | Duração (seg) | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |
| | 40 | 60 | 120 | | | |
| | 60 | 60 | 1500 | $t_R$ (1) = 4,77 | | |
| | 60 | 40 | 60 | $t_R$ (2) = 5,85 | | |
| | 40 | 40 | 120 | | | |
| | | | | | | |
| | $t_R$ (1) = 13,77 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 17,60 | | | | | |
| 48 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ | 4,25 | 48A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | | | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Gradiente (modificador): | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Início_% | Fim_% | Duração (seg) | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |
| | 40 | 60 | 120 | | 5,73 | 48B |
| | 60 | 60 | 1800 | $t_R$ (1) = 4,25 | | |
| | 60 | 40 | 60 | $t_R$ (2) = 5,73 | | |
| | 40 | 40 | 120 | | | |
| | | | | | | |
| | $t_R$ (1) = 9,32 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 23,93 | | | | | |
| 49 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ | 4,32 | 49A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Gradiente (modificador): | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Início_% | Fim_% | Duração (seg) | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | 4,97 | 49B |
| | 40 | 60 | 120 | | | |
| | 60 | 60 | 900 | $t_R$ (1) = 4,32 | | |
| | 60 | 40 | 60 | $t_R$ (2) = 4,97 | | |
| | 40 | 40 | 120 | | | |
| | | | | | | |
| | $t_R$ (1) = 9,03 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 11,87 | | | | | |
| 50 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ | 4,70 | 50A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | | | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Gradiente (modificador): | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Início_% | Fim_% | Duração (seg) | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |
| | | | | | 5,65 | 50B |
| | 40 | 60 | 120 | $t_R$ (1) = 4,70 | | |
| | 60 | 60 | 1500 | $t_R$ (2) = 5,65 | | |
| | 60 | 40 | 60 | | | |
| | 40 | 40 | 120 | | | |
| | | | | | | |
| | $t_R$ (1) = 10,50 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 17,35 | | | | | |

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|
| 54 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ | 4,41 | 54A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | |

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|
| | Gradiente (modificador): isocrático 40% | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 4,83 | 54B |
| | | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |
| | $t_R$ (1) = 28,22 | | | |
| | $t_R$ (2) = 37,48 | $t_R$ (1) = 4,41 | | |
| | | $t_R$ (2) = 4,83 | | |
| 55 | Coluna quiral: CHIRALPACK IC 20 x 250mm, 5µ | Coluna quiral: CHIRALPACK IC 4,6 x 100mm, 5µ | 6,00 | 55A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | | |
| | | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | |
| | Gradiente (modificador): isocrático 60% | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | 6,53 | 55B |
| | $t_R$ (1) = 28,83 | | | |
| | $t_R$ (2) = 37,17 | $t_R$ (1) = 6,00 | | |
| | | $t_R$ (2) = 6,53 | | |
| 56 | Coluna quiral: CHIRALPACK AS 20 x 250mm, 5µ | Coluna quiral: CHIRALPACK AS 4,6 x 100mm, 5µ | 3,50 | 56A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 4,22 | 56B |
| | Gradiente (modificador): isocrático 40% | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |
| | $t_R$ (1) = 10,27 | $t_R$ (1) = 3,50 | | |
| | $t_R$ (2) = 17,18 | $t_R$ (2) = 4,22 | | |
| 57 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ | Coluna quiral:CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ | 4,98 | 57A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|
| | Gradiente (modificador): isocrático 45% | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | 5,50 | 57B |
| | $t_R$ (1) = 23,32 | $t_R$ (1) = 4,98 | | |
| | $t_R$ (2) = 28,63 | $t_R$ (2) = 5,50 | | |
| 58 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ | Coluna quiral:CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ | 5,47 | 58A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 6,32 | 58B |
| | Gradiente (modificador): isocrático 60% | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |
| | $t_R$ (1) = 17,75 | $t_R$ (1) = 5,47 | | |
| | $t_R$ (2) = 25,62 | $t_R$ (2) = 6,32 | | |
| 59 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5 µ; | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100 mm, 5 µ; | 4,38 | 59A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30 ml/min | Velocidade do fluxo: 4 ml/min | 5,28 | 59B |
| | Gradiente (modificador): isocrático 45% | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5 min | | |
| | $t_R$ (1) = 17,15 | $t_R$ (1) = 4,52 | | |
| | $t_R$ (2) = 24,20 | $t_R$ (2) = 5,50 | | |
| 60 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ; | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5 µ; | 3,31 | 60A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30 ml/min | Velocidade do fluxo: 4 ml/min | 3,94 | 60B |
| | Gradiente (modificador): isocrático 60% | Gradiente (modificador): 20 a 40% em 5 min | | |
| | $t_R$ (1) = 16,12 | $t_R$ (1) = 3,31 | | |

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|
| | $t_R$ (2) = 28,32 | $t_R$ (2) = 3,94 | | |
| 61 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ<br>Modificador: 50/50 ACN/ MeOH<br>Velocidade do fluxo: 30ml/min<br>Gradiente (modificador): isocrático 60% | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4.6 x 100mm, 5µ<br>Modificador: 50/50 ACN/ MeOH<br>Velocidade do fluxo: 4ml/min<br>Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | 5,05 | 61A |
| | $t_R$ (1) = 12,72<br>$t_R$ (2) = 23,89 | $t_R$ (1) = 5,05<br>$t_R$ (2) = 6,18 | 6,18 | 61B |
| 62 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ<br>Modificador: 50/50 ACN/ MeOH<br>Velocidade do fluxo: 30ml/min<br>Gradiente (modificador): isocrático 60% | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ<br>Modificador: 50/50 ACN/ MeOH<br>Velocidade do fluxo: 4ml/min<br>Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | 4,97 | 62A |
| | $t_R$ (1) = 11,37<br>$t_R$ (2) = 28,84 | $t_R$ (1) = 4,97<br>$t_R$ (2) = 6,30 | 6,30 | 62B |
| 63 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5µ<br>Modificador: 50/50 ACN/ MeOH<br>Velocidade do fluxo: 30ml/min<br>Gradiente (modificador): isocrático 60% | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ<br>Modificador: 50/50 ACN/ MeOH<br>Velocidade do fluxo: 4ml/min<br>Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | 5,44 | 63A |
| | $t_R$ (1) = 11,38<br>$t_R$ (2) = 31,67 | $t_R$ (1) = 5,44<br>$t_R$ (2) = 6,73 | 6,73 | 63B |

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | | | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 64 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250 mm, 5µ; | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5 µ; | 4,08 | 64A |
| | Modificador: 0,2% IPAmina em MeOH | | | | | |
| | Velocidade do fluxo: 30 ml/min | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Gradiente (modificador): isocrático 50% | | | Velocidade do fluxo: 4 ml/min | 4,50 | 64B |
| | | | | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5 min | | |
| | $t_R$ (1) = 9,33 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 13,13 | | | $t_R$ (1) = 4,08 | | |
| | | | | $t_R$ (2) = 4,50 | | |
| 66 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ; Modificador: 0,2% IPA em MeOH | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ; | 4,15 | 66A |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Modificador: 0,2% IPA em MeOH | | |
| | Gradiente (modificador): | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Início_% | Fim_% | Duração (seg) | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | 4,55 | 66B |
| | 20 | 40 | 600 | $t_R$ (1) = 4,15 | | |
| | 40 | 40 | 1200 | $t_R$ (2) = 4,55 | | |
| | 40 | 20 | 60 | | | |
| | 20 | 20 | 120 | | | |
| | | | | | | |
| | $t_R$ (1) = 22,6 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 29,71 | | | | | |
| 67 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ; | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ; | 5,37 | 67A |
| | Modificador: 0.2% IPA in MeOH | | | | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Modificador: 0,2% IPA em MeOH | | |
| | Gradiente/Isocrático (modificador): isocrático 60% | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 6,21 | 67B |

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | | | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | | |
| | $t_R$ (1) = 13,73 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 20,35 | | | $t_R$ (1) = 5,37 | | |
| | | | | $t_R$ (2) = 6,21 | | |
| 68 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ; | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ; | 5,27 | 68A |
| | Modificador: 0.2% IPA in MeOH | | | | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Modificador: 0,2% IPA em MeOH | | |
| | Gradiente/Isocrático (modificador): isocrático 60% | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 6,17 | 68B |
| | | | | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | | |
| | $t_R$ (1) = 13,5 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 19,60 | | | $t_R$ (1) = 5,27 | | |
| | | | | $t_R$ (2) = 6,17 | | |
| 69 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5u | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5u | 4,45 | 69A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | | | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Gradiente (modificador):): | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Início_% | Fim_% | Duração total (Seg) | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |
| | 30 | 40 | 120 | | 4,65 | 69B |
| | 40 | 40 | 2100 | $t_R$ (1) = 4,45 | | |
| | 40 | 30 | 60 | $t_R$ (2) = 4,65 | | |
| | 30 | 30 | 120 | | | |
| | | | | | | |
| | $t_R$ (1) = 23,05 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 29,25 | | | | | |
| 70 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5u | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x | 4,25 | 70A |

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | | | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | | 100mm, 5u | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Gradiente (modificador): | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Início_% | Fim_% | Duração total (Seg) | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |
| | 30 | 40 | 1200 | | | |
| | 40 | 40 | 1500 | $t_R$ (1) = 4,25 | | |
| | 40 | 30 | 60 | $t_R$ (2) = 4,50 | 4,50 | 70B |
| | 30 | 30 | 120 | | | |
| | | | | | | |
| | $t_R$ (1) = 22,37 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 26,39 | | | | | |
| 71 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5u | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5u | | |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | | | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | 5,48 | 71A |
| | Gradiente (modificador): isocrático 60% | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | | | | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | | |
| | $t_R$ (1) = 16,03 | | | | 7,00 | 71B |
| | $t_R$ (2) = 51,44 | | | $t_R$ (1) = 5,48 | | |
| | | | | $t_R$ (2) = 7,00 | | |
| 72 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ; | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ; | 4,52 | 72A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 5,50 | 72B |
| | Gradiente (modificador): isocrático 60% | | | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | | |

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | | | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $t_R$ (1) = 15,42 | | | $t_R$ (1) = 4,52 | | |
| | $t_R$ (2) = 21,10 | | | $t_R$ (2) = 5,50 | | |
| 73 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250mm, 5u | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x | 4,43 | 73A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | | 100mm, 5u | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Gradiente (modificador):): | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Início_% | Fim_% | Duração total (Seg) | Gradiente (modificador): 10-60% em 5 min | 4,85 | 73B |
| | 30 | 40 | 1200 | $t_R$ (1) = 4,43 | | |
| | 40 | 40 | 420 | $t_R$ (2) = 4,85 | | |
| | 40 | 50 | 60 | | | |
| | 50 | 50 | 1200 | | | |
| | 50 | 30 | 60 | | | |
| | 30 | 30 | 120 | | | |
| | | | | | | |
| | $t_R$ (1) = 34,82 | | | | | |
| | $t_R$ (2) = 46,07 | | | | | |
| 74 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ | | | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ; | 4,66 | 74A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | | | |
| | Gradiente (modificador): | | | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Início_% | Fim_% | Duração total (Seg) | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | 5,86 | 74B |
| | 40 | 60 | 600 | $t_R$ (1) = 4,66 | | |
| | 60 | 60 | 1042 | $t_R$ (2) = 5,86 | | |
| | 60 | 40 | 60 | | | |
| | 40 | 40 | 120 | | | |

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | $t_R$ (1) = 11,67 | | | |
| | $t_R$ (2) = 21,93 | | | |
| 75 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ; | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ; | 4,85 | 75A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | | | |
| | Gradiente (modificador): isocrático 60% | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 5,74 | 75B |
| | | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | | |
| | $t_R$ (1) = 11,97 | | | |
| | $t_R$ (2) = 22,75 | $t_R$ (1) = 4,85 | | |
| | | $t_R$ (2) = 5,74 | | |
| 76 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ; | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ; | 5,67 | 76A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | Velocidade do fluxo: 4ml/min | | |
| | Gradiente (modificador): isocrático 60% | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | 7,45 | 76B |
| | $t_R$ (1) = 14,57 | $t_R$ (1) = 5,67 | | |
| | $t_R$ (2) = 61,32 | $t_R$ (2) =7,45 | | |
| 77 | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 21 x 250mm, 5µ; | Coluna quiral: CHIRALPACK IA 4,6 x 100mm, 5µ; | 4,42 | 77A |
| | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | Modificador: 50/50 ACN/ MeOH | | |
| | Velocidade do fluxo: 30ml/min | Velocidade do fluxo: 4ml/min | 5,07 | 77 B |
| | Gradiente (modificador): isocrático 50% | Gradiente (modificador): 10 a 60% em 5min | | |
| | $t_R$ (1) = 12,75 | | | |

| Exemplo Racémico # | Condições (Semi) Preparativas | | | Condições analíticas | Enantiómero $t_R$ (min) | Exemplo Quiral # |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $t_R$ (2) = 21,82 | | | $t_R$ (1) = 4,42 | | |
| | | | | $t_R$ (2) = 5,07 | | |

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

Nalguns aspectos da invenção, os compostos da invenção são inibidores de cinases, incluindo FAK. Nalguns aspectos da invenção, os compostos da invenção são inibidores selectivos de FAK.

A invenção inclui compostos que apresentam inibição de FAK num ensaio bioquímico (por exemplo como aqui descrito) com um $IC_{50}$ de aproximadamente 1 µM ou inferior, ou cerca de 100 nM ou inferior ou cerca de 10 nM ou inferior.

A invenção inclui compostos que apresentam inibição de FAK num ensaio celular (por exemplo como aqui descrito) com um $IC_{50}$ de aproximadamente 1 µM ou inferior, ou cerca de 100 nM ou inferior ou cerca de 10 nM ou inferior.

Nalguns aspectos da invenção, os compostos da invenção são inibidores selectivos de FAK. Nalgumas realizações, um composto é um inibidor selectivo de FAK relativamente a outras cinases alvo. Nalgumas relizações, um composto é pelo menos cerca de 50 vezes mais selectivo

para FAK relativamente a Aurora B num ensaio celular. Nalgumas realizações, um composto é pelo menos cerca de 1000 vezes mais selectivo para FAK relativamente a Src e/ou KDR num ensaio celular.

Os compostos da invenção foram avaliados nos ensaios bioquímicos e mecanísticos que se seguem, os resultados dos quais estão mostrados na Tabela 1.

Protocolo bioquímico do ensaio Omnia

O ensaio Omnia (Invitrogen) foi optimizado para a enzima FAK de tamanho completo etiquetada com GST (PTK2, Invitrogen PV4085). Neste sistema de ensaio, Omnia I Peptide 3 (Invitrogen KNZ3031) funciona como substrato de FAK. A fosforilação deste péptido contendo SOX por FAK resulta num aumento da fluorescência a 485 nm quando da excitação a 360 nm. Os ensaios foram realizados em placas de 384 alvéolos OptiPlates (Perkin Elmer 6007290) num volume total de 20 µL contendo FAK (25 nM), Omnia I Peptide 3 (10 µM), ATP (50 µM) e o composto a testar (variável) em tampão de ensaio (50 mM HEPES, pH 7,5, 5 mM $MgCl_2$, 0,15 mM $MnCl_2$, 1% glicerol, 1 mM DTT, 1 mM EGTA, 0,01% BSA) com 1% DMSO.

Os $IC_{50}$ para os compostos a testar foram tipicamente determinados usando uma diluição sequencial de três vezes, com 11 pontos, com uma concentração final do ensaio variando entre 0,17 nM e 10 µM. Todas as

concentrações dos compostos foram testadas em duplicado. As diluições iniciais do composto foram preparadas numa concentração de 100X em 100% DMSO a partir de uma solução stock 10 mM. Os compostos foram ainda diluídos a 1:25 no tampão de ensaio resultando numa solução 4X concentrada.

Na execução do ensaio, 5 µL da solução 4X concentrada do composto (ou 4% DMSO para os controlos positivos) foi adicionada à placa do ensaio seguido de 5 µL de uma solução contendo o péptido (40 µM) e ATP (200 µM) em tampão de ensaio. A reacção foi iniciada pela adição de 10 µL de FAK (50 nM) em tampão de ensaio, ou tampão de ensaio sozinho para os controlos negativos. O aumento da fluorescência devido à fosforilação do péptido foi monitorizado continuamente em função do tempo usando um leitor de placas Spectramax M5 (Molecular Devices) equipado com o programa informático SoftMax Pro 5.2.

Os valores de $IC_{50}$ foram determinados a partir dos declives das curvas de progresso lineares através de ajuste da curva não linear usando GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.). Os $IC_{50}$ foram determinados em duplicado (n = 2).

Ensaios baseados em células para inibição de autofosforilação de FAK: MiaPaCa2 e U87MG

A capacidade dos compostos para inibir a autofosforilação de FAK foi determinada num ensaio ELISA de

captura, baseado em células, usando células de glioblastoma U87MG glioblastoma (ATCC, Cat # HTB-14) e o kit de ELISA FAK [pI397] da Invitrogen (KHO0441). O ensaio determina a capacidade dos compostos para bloquearem autofosforilação endógena de FAK estimulada por fibronectina. As células semeadas em placas de 96 alvéolos revestidas com fibronectina foram incubadas com os compostos em várias concentrações no meio completo de crescimento durante 2h. Os isolados celulares foram então preparados e a proteína FAK foi capturada numa placa de ELISA de 96 alvéolos revestida com anticorpos contra FAK. O teor de fosfotirosina da proteína FAK foi então monitorizado através da quantificação do grau de ligação de um anticorpo que reconhece apenas FAK fosforilada em I397 na proteína capturada. Os anticorpos usados possuem uma enzima repórter (*e.g.* peroxidase de rábano silvestre, HRP) ligada covalentemente, de modo que a ligação a FAK fosforilada pode ser determinada quantitativamente por incubação com um substrato adequado de HRP.

Reagentes stock:

Tampão de lise celular (Biosource # FNN0011): Tris-HCl 10 mM, pH 7,4; NaCl 100 mM; EDTA 1 mM; EGTA 1 mM; NaF 1 mM; $Na_4P_2O_7$ 20 mM; $Na_3VO_4$ 2 mM; 1% Triton X-100; 10% glicerol; 0,1% SDS; 0,5% desoxicolato; PMSF 1 mM (a solução stock é 0,1 M em etanol, Sigma # 93482); Mistura de inibidores de proteases (Sigma, P-2714).

Reagentes fornecidos com o kit Biosource FAK [pI397] Immunoassay Kit (Cat # KHO0441]: Tampão diluente dos padrões; placas revestidas com anticorpos contra FAK, 96 alvéolos por placa; anticorpo de coelho anti-FAK [pI397] para detecção; anticorpo de cabra anti-IgG de coelho-peroxidase de rábano silvestre (HRP) concentrado (100x); diluente de HRP; tampão de lavagem concentrado (25x); cromogénio estabilizado (TMB); solução de paragem; fitas adesivas de cobertura das placas.

Protocolo do ensaio:

Culturas de células U87MG a crescer em MEM (Earles) contendo aminoácidos não essenciais, piruvato de sódio e (1 mM), L-glutamato (1%) e 10% soro fetal bovino foram descoladas com tripsina-EDTA e suspensas em meio de crescimento celular. As células foram então semeadas em placas de fundo plano de 96 alvéolos revestidas com fibronectina (600 ng/alvéolo) a 1,7 x $10^4$ células por alvéolo em 60 µl de meio de crescimento celular e incubadas durante a noite a 37°C numa incubadora de $CO_2$.

Prepararam-se diluições do composto a partir de stocks em DMSO 10 mM através de diluição em meio de crescimento celular, a concentração final de DMSO no ensaio sendo de 0,6%. Para os alvéolos de incubação do composto, 60 µl do composto a testar foi adicionado numa concentração de 2x (os compostos foram testados em concentrações de 4 µM - 1,3 nM); Para os alvéolos dos controlos positivos,

adicionou-se 60 µl de meio do ensaio celular contendo 1,3% DMSO. As células foram então incubadas com os compostos a 37 °C durante 2h. O meio foi removido por aspiração e as células foram lisadas pela adição de 20 µl de tampão de lise celular arrefecido em gelo por alvéolo. As placas foram mantidas em gelo durante 20 min e 50 µl do diluente dos padrões foi adicionado a cada alvéolo. 50 µl de lisado celular de cada alvéolo foi transferido para os respectivos alvéolos numa placa de ensaio e 50 uL do anticorpo de detecção foi adicionado a todos os alvéolos excepto H1-H6 que eram alvéolos controlo sem anticorpo. As placas do ensaio de captura foram incubadas durante a noite numa câmara fria.

Após incubação dos lisados celulares e anticorpos de detecção na placa de ELISA, os alvéolos foram lavados 4 vezes com 120 uL de tampão de lavagem (1x), depois 100 µl de anticorpo conjugado com HRP diluído (diluição 1:100 em diluente) foi adicionado a cada alvéolo e a placa foi incubada à t.a. durante 30 min. Os alvéolos foram então lavados 4 vezes com 120 µl de tampão de lavagem (1x) e 100 µl de cromogénio foi adicionado a cada alvéolo e incubado no escuro à t.a. durante 5-10 min. 100 µl de solução de paragem foi adicionado a cada alvéolo e a absorvância medida a 450 nm, 0,1s.

A comparação dos sinais do ensaio obtidos na presença de composto com os dos controlos positivos e negativos (células sem composto e sem anticorpo de detecção

adicionado) permite que o grau de inibição de fosfo-FAK [I397] seja determinado ao longo de uma gama de concentrações do composto. Estes valores de inibição foram ajustados a uma curva de inibição dose-resposta sigmoidal para determinar os valores de $IC_{50}$ (*i.e.* a concentração do composto que inibe a fosforilação de FAK em 50%). O ensaio como descrito acima foi modificado para determinar o efeito da inclusão de 50% (v/v) de plasma de murganho ou humano. Neste ensaio, a placa dos compostos foi preparada com uma concentração de 2x em 100 µl de 100% de plasma de murganho ou humano, e 60 µl disto foi adicionado a 60 µl de meio de cultura e incubado numa incubadora a 37 °C durante 2h. O resto do ensaio foi realizado como descrito acima.

Na Tabela 2, A indica uma média de $IC_{50}$ inferior a 0,4 µM; B indica uma média de $IC_{50}$ de 0,4 a 4 µM; e C indica uma média de $IC_{50}$ superior a 4 µM. HP indica ensaio na presença de plasma humano; MP indica plasma de murganho; NP indica ausência de plasma.

**Tabela 2.** Dados biológicos

| | Actividade FAK | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Bioquímica | Mecanística (U87MG) | | |
| Ex # | OMNIA; [ATP] = 50uM | NP | MP | HP |
| 1 | A | A | A | A |
| 2 | A | | A | A |
| 3 | A | C | | C |
| 4 | A | A | A | A |
| 4A | A | A | B | B |
| 4B | A | A | A | A |

| | Actividade FAK | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Bioquímica | Mecanística (U87MG) | | |
| Ex # | OMNIA; [ATP] = 50uM | NP | MP | HP |
| 6 | A | A | A | A |
| 6A | A | A | A | A |
| 6B | A | A | A | A |
| 5 | A | A | A | A |
| 7 | A | A | A | A |
| 8 | A | A | A | A |
| 9 | A | A | B | A |
| 10 | A | B | C | C |
| 11 | A | A | B | B |
| 12 | A | A | B | B |
| 13 | A | A | A | A |
| 14 | A | A | A | A |
| 15 | A | A | A | A |
| 16 | A | A | A | A |
| 17 | A | A | A | A |
| 18 | A | A | A | A |
| 19 | A | A | A | A |
| 20 | A | A | A | A |
| 21 | A | A | A | A |
| 22 | A | B | A | A |
| 23 | A | A | A | A |
| 24 | A | B | A | A |
| 24A | A | A | B | C |
| 24B | A | A | B | B |
| 25 | A | A | A | A |
| 26 | A | A | B | A |
| 27 | A | A | B | |
| 28 | A | B | C | |
| 29 | A | B | C | |
| 30 | A | A | B | |
| 31 | A | A | A | |

| | Actividade FAK | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Bioquímica | Mecanística (U87MG) | | |
| Ex # | OMNIA; [ATP] = 50uM | NP | MP | HP |
| 32 | A | A | A | A |
| 33 | A | A | A | A |
| 34 | A | A | A | A |
| 34A | A | A | B | B |
| 34B | A | A | A | A |
| 35 | A | A | A | A |
| 35A | A | A | A | B |
| 35B | A | A | A | A |
| 36 | A | A | B | A |
| 37 | A | A | B | A |
| 37A | A | A | B | B |
| 37B | A | A | A | A |
| 38 | A | A | B | A |
| 39 | A | B | C | |
| 40 | A | A | B | |
| 41 | A | A | A | A |
| 42 | A | A | B | A |
| 43 | A | A | B | B |
| 44 | A | A | A | A |
| 44A | A | A | A | A |
| 44B | A | A | A | A |
| 45 | A | A | A | A |
| 45A | A | A | B | B |
| 45B | A | A | A | A |
| 46 | A | A | B | A |
| 47 | A | A | A | A |
| 47A | A | A | A | A |
| 47B | A | A | A | A |
| 48 | A | A | B | A |
| 48A | A | A | B | C |
| 48B | A | A | A | A |

| | Actividade FAK | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Bioquímica | Mecanística (U87MG) | | |
| Ex # | OMNIA; [ATP] = 50uM | NP | MP | HP |
| 49 | A | A | B | A |
| 49A | A | A | B | C |
| 49B | A | A | B | A |
| 50 | A | A | A | A |
| 50A | A | A | A | B |
| 50B | A | A | A | A |
| 51 | A | A | B | A |
| 52 | A | A | | |
| 53 | B | C | | |
| 54 | A | A | B | B |
| 54A | A | B | C | C |
| 54B | A | A | A | B |
| 55 | A | A | B | A |
| 55A | A | A | B | B |
| 55B | A | B | C | C |
| 56 | A | A | B | C |
| 56A | A | A | B | C |
| 56B | A | B | C | C |
| 57 | A | A | B | B |
| 57A | A | A | B | C |
| 57B | A | A | A | A |
| 58 | A | A | A | A |
| 58A | A | A | B | B |
| 58B | A | A | A | A |
| 59A | A | A | B | B |
| 59B | A | B | B | B |
| 60A | A | A | A | A |
| 60B | A | A | A | A |
| 61 | A | A | A | A |
| 61A | A | A | A | A |
| 61B | A | A | A | A |

| | Actividade FAK | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Bioquímica | Mecanística (U87MG) | | |
| Ex # | OMNIA; [ATP] = 50uM | NP | MP | HP |
| 62 | A | A | A | A |
| 62A | | A | B | A |
| 62B | | A | A | A |
| 63 | | A | A | A |
| 64 | A | A | A | A |
| 64A | A | A | A | A |
| 64B | A | A | A | A |
| 65 | A | C | C | C |
| 66 | A | A | A | A |
| 66A | A | A | B | B |
| 66B | A | A | A | A |
| 67 | A | A | A | A |
| 67A | A | A | B | B |
| 67B | A | A | A | A |
| 68 | A | A | A | A |
| 68A | A | A | B | B |
| 68B | A | A | A | A |
| 69 | | A | A | A |
| 70 | | A | B | A |
| 71 | | A | A | A |
| 72 | | A | A | A |
| 72A | | A | A | B |
| 72B | | A | A | A |

COMPOSIÇÕES

A invenção inclui composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, ou seu sal aceitável em termos farmacêuticos, que é formulado para um modo

pretendido de administração com ou sem um ou mais veículos aceitáveis e úteis em termos farmacêuticos. Os compostos podem também ser incluídos em composições farmacêuticas em combinação com um ou mais de outros compostos activos em termos terapêuticos.

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem um composto da invenção (ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos) como um ingrediente activo, facultativamente um ou mais veículos aceitáveis em termos farmacêuticos e facultativamente outros ingredientes terapêuticos ou adjuvantes. As composições incluem composições adequadas para administração oral, rectal, tópica e parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, e intravenosa), ainda que a via mais adequada em qualquer caso dependa do hospedeiro particular e da natureza e e gravidade das condições para as quais o ingrediente activo está a ser administrado. As composições farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na arte da farmácia.

Os compostos da invenção podem ser combinados como o ingrediente activo numa mistura íntima com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas convencionais de composição farmacêutica. O veículo pode ter uma larga variedade de formas dependendo da forma da preparação pretendida para administração, *e.g.*, oral ou parentérica (incluindo intravenosa). Assim, as composições

farmacêuticas da presente invenção podem ser apresentadas como unidades discretas adequadas para administração oral tais como cápsulas, pílulas ou comprimidos cada um contendo uma quantidade pré-determinada do ingrediente activo. Ainda, as composições podem ser apresentadas como um pó, como grânulos, como uma solução, como uma suspensão num líquido aquoso, como um líquido não aquoso, como uma emulsão de óleo em água ou como uma emulsão líquida de água em óleo. Para além das formas de dosagem comuns acima referidas, o composto representado pela Fórmula I, ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos, pode também ser administrado por meios de libertação controlada e/ou dispositivos de entrega. As composições podem ser preparadas através de qualquer um dos métodos de farmácia. Em geral, tais métodos incluem um passo de associação do ingrediente activo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes necessários. Em geral, as composições são preparadas através da mistura uniforme e íntima do ingrediente activo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos. O produto pode então ser convenientemente moldado na apresentação pretendida.

O veículo farmacêutico empregue pode ser, por exemplo, um sólido, líquido ou gás. Exemplos de veículos sólidos incluem lactose, caulino, sucrose, talco, gelatina, agar, pectina, acácia, estearato de magnésio e ácido esteárico. São exemplos de veículos líquidos xarope de açúcar, óleo de amendoim, azeite e água. Exemplos de veículos gasosos incluem dióxido de carbono e azoto.

Um comprimido contendo a composição desta invenção pode ser preparado por compressão ou moldagem, facultativamente com um ou mais ingredientes acessórios ou adjuvantes. Os comprimidos compactados podem ser preparados através de compressão, numa máquina adequada, o ingrediente activo numa forma que flui livremente, como seja pó ou grânulos, facultativamente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, tensioactivo ou agente dispersante. Os comprimidos moldados podem ser preparados através através da moldagem, numa máquina adequada, de uma mistura do composto em pó humedecido com diluente líquido inerte. Cada comprimido contém, de preferência, entre cerca de 0,05mg e cerca de 5g do ingrediente activo e cada pílula ou cápsula de preferência contém entre cerca de 0,05mg e cerca de 5g do ingrediente activo.

A formulação destinada à administração oral a seres humanos pode conter entre cerca de 0,5mg e cerca de 5g do agente activo, combinado com uma quantidade adequada e conveniente do material veículo que pode variar entre cerca de 5 e cerca de 95 por cento da composição total. As formas de dosagem unitária conterão, de um modo geral, entre cerca de 1 mg e cerca de 2g do ingrediente activo, tipicamente 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg ou 1000mg.

Os compostos da invenção podem ser proporcionados para formulação com pureza elevada, por exemplo pelo menos

cerca de 90%, 95% ou 98% puro por peso.

As composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para administração parentérica podem ser preparadas como soluções ou suspensões dos compostos activos em água. Um tensioactivo adequado pode ser incluído como tal, por exemplo hidroxipropilcelulose. As dispersõess podem também ser preparadas em glicerol, polietilenoglicóis líquidos e suas misturas em óleos. Ainda, pode ser incluído um preservativo para evitar o crescimento prejudicial de microorganismos.

As composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para uso injectável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis. Ainda, as composições podem ser na forma de pós estéreis para a preparação extemporânea de tais soluções ou dispersões injectáveis estéreis. Em todos os casos, a forma injectável final deve ser estéril e deve ser eficazmente fluida para fácil seringabilidade. As composições farmacêuticas devem ser estáveis sob as condições de produção e armazenamento; assim, de preferência, devem ser preservadas contra a contaminação por microorganismos tais como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (*e.g.*, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido), óleos vegetais e misturas adequadas dos mesmos.

As composições farmacêuticas da presente invenção

podem ser numa forma adequada para uso tópico como seja, por exemplo um aerossol, creme, pomada, loção, pó ou similares. Ainda, as composições podem ser numa forma adequada para usar em dispositivos transdérmicos. Estas formulações podem ser preparadas, utilizando um composto representado pela Fórmula I desta invenção, ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos, através de métodos de processamento convencionais. Como exemplo, um creme ou pomada é preparado misturando material hidrofílico e água, juntamente com cerca de 5 p% a cerca de 10 p% do composto, para produzir um creme ou pomada tendo uma consistência pretendida.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser numa forma adequada para administração rectal em que o veículo é um sólido. É preferível que a mistura forme supositórios de dose unitária. Veículos adequados incluem manteiga de cacau e outros materiais frequentemente usados na arte. Os supositórios podem ser convenientemente formados misturando primeiro a composição com os veículos amolecidos ou fundidos seguido de arrefecimento e moldagem em moldes.

Para além dos ingredientes veículo acima referidos, as formulações farmacêuticas acima descritas podem incluir, conforme adequado, um ou mais ingredientes veículo adicionais tais como diluentes, tampões, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espessantes, lubrificantes, preservativos (incluindo anti-

oxidantes) e similares. Ainda, outros adjuvantes podem ser incluídos para tornar a formulação isotónica com o sangue do recipiente a que se destina. As composições contendo um composto descrito pela Fórmula I, ou seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos, podem também ser preparados em pó ou na forma líquida concentrada.

USOS E MÉTODOS

Os compostos da invenção inibem enzimas cinases de tirosina em animais, incluindo seres humanos, e podem ser úteis no tratamento e/ou prevenção de várias doenças e condições tais como distúrbios hiperproliferativos, como sejam cancros. Em particular, os compostos da invenção, e composições dos mesmos, são inibidores de FAK e são úteis no tratamento de condições moduladas ou conduzidas, pelo menos em parte, por FAK, ou para as quais a inibição de FAK é benéfica.

Nalguns aspectos, a invenção inclui um método de tratamento de cancro compreendendo a administração a um mamífero dele necessitado de uma quantidade eficaz em termos terapêuticos de um composto ou sal da invenção.

Um método de tratamento de um cancro para o qual a inibição de FAK é benéfica compreendendo a administração ao mamífero dele necessitado de uma quantidade eficaz em termos terapêuticos de um composto ou sal da invenção, com ou sem um ou mais agentes activos adicionais.

Nalguns aspectos, a invenção inclui um método de tratamento de um cancro mediado ou conduzido, pelo menos em parte, por FAK compreendendo a administração a um mamífero dele necessitado de uma quantidade eficaz em termos terapêuticos de um composto ou sal da invenção.

Nalguns aspectos, a invenção inclui um método de tratamento ou um método de produção de um medicamento para tratamento de um cancro, como sejam os acima descritos, que é mediado ou conduzido, pelo menos em parte, por FAK ou para o qual a inibição de FAK é benéfica, compreendendo a administração a um mamífero dele necessitado de uma quantidade eficaz em termos terapêuticos de um composto ou sal da invenção.

Os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de uma variedade de cancros, incluindo, mas não lhes estando limitados, tumores sólidos, sarcoma, fibrossarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, doenças malignas hematopoiéticas e ascites malignas. Mais especificamente, os cancros incluem, mas não lhes estão limitados, cancro do pulmão, cancro da bexiga, cancro pancreático, cancro do rim, cancro gástrico, cancro da mama, cancro do cólon, cancro da próstata (incluindo metástases ósseas), carcinoma hepatocelular, cancro do ovário, carcinoma esofágico das células escamosas, melanoma, um linfoma anaplásico das células grandes, um

tumor miofibroblástico inflamatório e um glioblastoma.

Nalguns aspectos, os métodos acima são usados para tratar um ou mais de cancro da bexiga, colo-rectal, células não pequenas do pulmão, mama ou pancreático. Nalguns aspectos, os métodos acima são usados para tratar um ou mais de cancro do ovário, gástrico, cabeça e pescoço, próstata, hepatocelular, renal, glioma ou sarcoma.

Nalguns aspectos, a invenção inclui um método, incluindo os métodos acima, em que o composto é usado para inibir a transição celular epitelial para mesenquimal (EMT).

Nalgumas realizações, o método inclui tratamento com um composto da invenção como parte de um regime que inclui a administração de um ou mais agentes activos adicionais.

A invenção inclui a aplicação dos métodos da invenção em doentes humanos e, em alternativa, em animais não humanos.

A invenção inclui selecção de um composto da invenção e um método e regime de tratamento de acordo com a invenção baseado nas suas propriedades fisicoquímicas e biológicas.

A força e regime da dosagem dependerão de várias

variáveis avaliadas pelos familiarizados com a arte. De um modo geral, níveis de dosagem da ordem de cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 150mg/kg de peso do corpo por dia, ou cerca de 0,1 mg/kg até cerca de 10 mg/kg de peso do corpo por dia, podem ser úteis ou benéficos no tratamento das condições acima indicadas, ou cerca de 0,5 mg até cerca de 7 g por doente por dia. Por exemplo, os cancros podem ser tratados através da administração de cerca de 0,01 a 50 mg do composto por kg de peso do corpo por dia, ou como alternativa cerca de 0,5 mg até cerca de 3,5 g por dia por doente.

É entendido, no entanto, que o nível de dose específica para qualquer doente particular dependerá de uma variedade de factores incluindo idade, peso do corpo, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos e gravidade da doença particular sob terapia.

Como referido acima, nalguns aspectos, o método ainda compreende a administração de pelo menos um agente activo adicional. Nalguns aspectos, a invenção inclui um método de tratamento de cancro compreendendo a administração a um mamífero dele necessitado de uma quantidade eficaz em termos terapêuticos de um composto ou sal da invenção, em que pelo menos um agente activo adicional anti-cancro é usado como parte do método. Nalguns aspectos, a invenção inclui um método de tratamento de cancro mediado, pelo menos em parte, por FAK compreendendo

a administração a um mamífero dele necessitado de um regime eficaz em termos terapêuticos compreendendo um composto ou sal da Fórmula I e pelo menos um agente activo adicional.

DEFINIÇÕES E ABREVIATURAS GERAIS

Excepto se de outra forma indicado, aplicam-se as convenções e definições gerais que se seguem. A menos que de outra forma aqui seja indicado, a linguagem e termos são dados na sua interpretação mais lata e razoável conforme entendimento dos familiarizados com a arte. Quaisquer exemplos dados são não limitantes.

Quaisquer títulos ou subtítulos de secções são por conveniência do leitor e/ou cumprimento formal e são não limitantes.

Uma menção de um composto é aberta e engloba qualquer material ou composição contendo o composto mencionado (*e.g.*, uma composição contendo uma mistura racémica, tautómeros, epímeros, estereoisómeros, misturas impuras, *etc.*). Uma vez que um sal, solvato ou hidrato, polimorfo ou outro complexo de um composto inclui o próprio composto, uma menção de um composto engloba materiais contendo tais formas. Os compostos marcados isotopicamente são também englobados excepto quando especificamente excluídos. Por exemplo, hidrogénio não está limitado a hidrogénio contendo zero neutrões.

Os compostos da invenção e o termo "composto" nas reivindicações incluem quaisquer sais ou solvatos aceitáveis em termos farmacêuticos, e quaisquer formas amorfas ou de cristais, ou tautómeros, especificamente enumerados ou não no contexto.

O termo "agente ativo" da invenção significa um composto da invenção em qualquer sal, polimorfo, cristal, solvato ou forma hidratada.

O termo "sal ou sais aceitáveis em termos farmacêuticos" é conhecido na arte e inclui sais de grupos ácidos ou básicos que podem estar presentes nos compostos e preparados ou resultantes de bases ou ácidos aceitáveis em termos farmacêuticos.

O termo "substituído" e substituições contidas nas fórmulas aqui apresentadas referem-se à substituição de um ou mais radicais hidrogénio numa determinada estrutura com um radical específico ou, se não especificado, a substituição com qualquer radical quimicamente possível. Quando mais de uma posição numa determinada estrutura pode ser substituída com mais de um substituinte seleccionado de entre grupos especificados, os substituintes podem ser iguais ou diferentes em todas as posições (independentemente seleccionadas) a menos que de outra forma seja indicado. Nalguns casos, duas posições numa determinada estrutura podem ser substituídas com um substituinte partilhado. Deve ser entendido que

configurações quimicamente impossíveis ou altamente instáveis não são pretendidas ou projectadas, como será apreciado pelos familiarizados com a arte. Deve ser igualmente entendido que no contexto próprio uma fracção pode ser um di-radical ou pode ser multiplamente substituída. Por exemplo, o termo "arilo" pode incluir arileno e "heteroarilo" pode incluir grupos heteroarileno, etc, quando tal indicado.

Nas descrições e reivindicações onde esta questão (*e.g.*, substituição numa determinada posição molecular) é referida como sendo seleccionada de um grupo de possibilidades, a menção pretende especificamente incluir qualquer subsérie do grupo mencionado. No caso de múltiplas posições variáveis ou substituintes, qualquer combinação de subséries de grupos ou subséries de variáveis estão também contempladas. A menos que de outra forma seja indicado, um substituinte, di-radical ou outro grupo aqui referido pode ser ligado através de qualquer posição adequada a uma molécula referenciada. Por exemplo, o termo "indolilo" inclui 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, etc.

Ainda, uma lista de variáveis não necessita de ser mutuamente exclusiva e tal não é limitante. Por exemplo, "carbocíclico" inclui fenilo. Uma menção de "carbocíclico ou fenilo" não implica que o significado de "carbocíclico" esteja limitado ou exclua fenilo.

A convenção para descrever o teor de carbonos de

determinadas fracções é "($C_a$-$_b$)" ou "$C_a$-$C_b$" significando que a fracção pode conter qualquer número de átomos de carono entre "a" e "b". Alquilo $C_0$ significa apenas uma ligação química covalente quando é uma fracção de união e um hidrogénio quando é uma fracção terminal. De forma semlhante, "x-y" pode indicar uma fracção contendo entre x e y átomos, *e.g.*, heterocicloalquilo$_{5-6}$ significa um heterocicloalquilo tendo cinco ou seis membros no anel. "$C_{x-y}$" pode ser usado para definir o número de carbonos num grupo. Por exemplo, "alquilo $C_{0-12}$" significa alquilo tendo 0-12 carbonos, em que alquilo $C_0$ significa apenas uma ligação covalente quando grupo de ligação e significa hidrogénio quando grupo terminal.

O termo "ausente" como aqui usado para descrever uma variável estrutural (*e.g.*, "-R- está ausente") significa que o di-radical R não tem átomos, e meramente representa uma ligação entre outros átomos adjacentes, a menos que de outra forma indicado.

A menos que de outra forma seja indicado (como seja através de uma ligação "-"), as ligações das fracções do nome do composto são as fracções mencionadas mais à direita. Ou seja, o nome do substituinte começa com uma fracção terminal, continua com quaisquer fracções de ponte, e termina com a fracção de ligação. Por exemplo, "heteroariltioalquilo $C_{1-4}$ é um grupo heteroarilo ligado através de um enxofre tio a um alquilo$C_{1-4}$, este alquilo liga-se à espécie química portadora do substituinte.

O termo "alifático" significa qualquer fracção hidrocarboneto, e pode conter partes lineares, ramificadas, e cíclicas, e pode ser saturado ou insaturado.

O termo "alquilo" significa qualquer grupo hidrocarboneto saturado que seja de cadeia linear ou ramificada. Exemplos de grupos alquilo incluem metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, pentilo e similares.

O termo "alcenilo" significa qualquer grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada etilenicamente insaturada. Exemplos representativos incluem, mas não lhes estão limitados, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- ou 3-butenilo, e similares.

O termo "alcinilo" significa qualquer grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada acetilenicamente insaturada. Exemplos representativos incluem, mas não lhes estão limitados, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- ou 3-butinilo, e similares.

O termo "alcoxi" significa -O-alquilo, -O-alcenilo, ou -O-alcinilo. "Haloalcoxi" significa um grupo --O-(haloalquilo). Exemplos representativos incluem, mas não lhes estão limitados, trifluorometoxi, tribromometoxi e similares.

"Haloalquilo" significa um alquilo, de preferência alquilo inferior, que está substituído com um ou mais átomos halo, iguais ou diferentes.

"Hidroxialquilo" significa um alquilo, de preferência alquilo inferior, que está substituído com um, dois, ou três grupos hidroxilo; *e.g.* hidroximetilo, 1 ou 2-hidroxietilo, 1,2-, 1,3-, ou 2,3-di-hidroxipropilo, e similares.

O termo "alcanoílo" significa -C(O)-alquilo, -C(O)-alcenilo ou -C(O)-alcinilo.

"Alquiltio" significa um grupo --S-(alquilo) ou um grupo --S-(cicloalquilo não substituído). Exemplos representativos incluem, mas não lhes estão limitados, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclo-hexiltio e similares.

O termo "cíclico" significa qualquer sistema de anéis com ou sem heteroátomos (N, O ou $S(O)_{0-2}$), e que podem ser saturados ou insaturados. Os sistemas de anéis podem ser interligados e podem incluir anéis fundidos. O tamanho dos sistemas de anéis pode ser descrito usando terminologia como seja "$cíclico_{x-y}$," que significa um sistema cíclico de anéis que pode ter entre x e y átomos nos anéis. Por exemplo, o termo "$carbocíclico_{9-10}$" significa um sistema carbocíclico bicíclico com anéis 5,6 ou 6,6 fundidos que podem ser saturados, insaturados ou aromáticos. Também

significa um fenilo fundido com um grupo carbocíclico de 5 ou 6 membros, saturado ou insaturado. Exemplos não limitantes de tais grupos incluem naftilo, 1,2,3,4 tetra-hidronaftilo, indenilo, indanilo, e similares.

O termo "carbocíclico" significa uma fracção cíclica com anéis contendo apenas átomos de carbono no ou nos anéis sem ter em atenção a aromaticidade, incluindo sistemas monocíclicos, fundidos e interligados. Por exemplo, um carbocíclico de 3-10 membros significa quaisquer sistemas de anéis quimicamente possíveis tendo entre 3 e 10 átomos no anel.

O termo "cicloalquilo" significa uma fracção não aromática carbocíclica 3-12 de anéis alifáticos mono-cíclica, bicíclica ou policíclica. O cicloalquilo pode ser bicicloalquilo, policicloalquilo, interligado ou espiroalquilo. Um ou mais dos anéis pode conter uma ou mais ligações duplas mas nenhum dos anéis possui um sistema de electrões pi conjugados. Exemplos, sem limitações, de grupos cicloalquilo são ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclo-exano, ciclo-hexadieno, adamantano, ciclo-heptano, ciclo-heptatrieno e similares.

O termo "carbocíclico insaturado" significa qualquer cicloalquilo contendo pelo menos uma ligação dupla ou tripla. O termo "cicloalcenilo" significa um cicloalquilo tendo pelo menos uma ligação dupla na fracção dos anéis.

Os termos "bicicloalquilo" e "policicloalquilo" significam uma estrutura consistindo em duas ou mais fracções cicloalquilo que possuem dois ou mais átomos em comum. Se as fracções cicloalquilo possuírem exactamente dois átomos em comum elas são referidas como estando "fundidas". Exemplos incluem, mas não lhes estão limitados, biciclo[3.1.0]hexilo, per-hidronaftilo, e similares. Se as fracções cicloalquio possuírem mais de dois átomos em comum são referidas como estando "interligadas" ("bridged"). Exemplos incluem, mas não lhes estão limitados, biciclo[2.2.1]heptilo ("norbornilo"), biciclo[2.2.2]octilo, e similares.

O termo "espirocíclico" significa uma estrutura consistindo em duas fracções cicloalquilo (facultativamente contendo um ou mais heteroátomos) que possuem exactamente um átomo em comum.

O termo "espiroalquilo" significa uma estrutura consistindo em duas frações cicloalquilo que possuem exactamente um átomo em comum. Exemplos incluem, mas não lhes estão limitados, espiro[4.5]decilo, espiro[2.3]hexilo, e similares.

O termo "aromático" significa uma fracção de anel planar contendo 4n+2 electrões pi, em que n é um inteiro.

O termo "arilo" significa uma fracção aromática

contendo apenas átomos de carbono no seu sistema de anel. Exemplos não limitantes incluem fenilo, naftilo e antracenilo. Os termos "aril-alquilo" ou "arilalquilo" ou "aralquilo" refere-se a qualquer alquilo que forma uma porção ponte com um arilo terminal.

"Aralquilo" significa alquilo, de preferência alquilo inferior, que está substituído com com um grupo arilo como definido acima; *e.g.*, --$CH_2$fenilo, --$(CH_2)_2$fenilo,--$(CH_2)_3$fenilo, $CH_3CH(CH_3)CH_2$fenilo, e similares e seus derivados.

O termo "heterocíclico" significa uma fracção cíclica com anel contendo pelo menos um heteroátomo (N, O, ou $S(O)_{0-2}$), incluindo heteroarilo, heterocicloalquilo, incluindo anéis heterocíclicos insaturados.

O termo "heterocicloalquilo" significa uma fracção com anéis não aromática monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos com 3 a 12 átomos nos anéis contendo pelo menos um anel com um ou mais heteroátomos. Os anéis podem também ter uma ou mais ligações duplas. No entanto, os anéis não possuem um sistema de electrões pi completamente conjugados. Exemplos anéis heterocicloalquilos incluem azetidina, oxetano, tetra-hidrofurao, tetra-hidropirano, oxepano, oxocano, tietano, tiazolidina, oxazolidina, oxazetidina, pirazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano, thiepana, tiocana, azetidina, pirrolidina, piperidina, N-

metilpiperidina, azepana, 1,4-diazapana, azocana, [1,3]dioxana, oxazolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,2,3,6-tetra,hidropiridina e similares. Outros exemplos de anéis heterocicloalquilo incluem as formas oxidadas dos anéis contendo enxofre. Assim, tetra-hidrotiofeno-1-óxido, tetra-hidrotiofeno-1,1-dióxido, tiomorfolina-1-óxido, tiomorfolina-1,1-dióxido, tetra-hidrotiopiran-1-óxido, tetra-hidrotiopiran-1,1-dióxido, tiazolidina-1-óxido e tiazolidina-1,1-dióxido são igualmente considerados como sendo anéis heterocicloalquilos. O termo "heterocicloalquilo" também inclui sistemas de anéis fundidos e podem incluir um anel carbocíclico que é parcialmente ou totalmente insaturado, como seja um anel benzeno, para formar anéis heterocicloaqluilo benzofundidos. Por exemplo, 3,4-di-hidro-1,4-benzodioxina, tetra-hidroquinolina, tetra-hidroisoquinolina e similares. O termo "heterocicloalquilo" também inclui heterobicicloalquilo, heteropolicicloalquilo, ou heterospiroalquilo, que são bicicloalquilo, policicloalquilo ou espiroalquilo, em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos por um ou mais heteroátomos seleccionados entre O, N e S. Por exemplo, 2-oxa-spiro[3.3]heptano, 2,7-diaza-spiro[4.5]decano, 6-oxa-2-tia-spiro[3.4]octano, octa-hidropirrolo[1,2-a]pirazina, 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octano e similares são igualmente heterocicloalquilos.

Exemplos de grupos heterocíclicos saturados incluem, mas não lhes estão limitados, oxiranilo, tiaranil,

aziridinilo, oxetanilo, tiatanilo, azetidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tieazepanilo, 1,4-diazepanilo.

Grupos heterocíclicos não arilo incluem sistemas saturados e insaturados e podem incluir grupos tendo apenas 4 átomos no seu sistema de anel. Os grupos heterocíclicos incluem sistemas de anéis benzofundidos e sistemas de anéis substituídos com uma ou mais fracções oxo. A menção a um enxofre no anel é entendida como incluindo sulfureto, sulfóxido ou sulfona quando possível. Os grupos heterocíclicos também incluem sistemas de anéis de 4-10 membros, parcialmente insaturados ou totalmente saturados, *e.g.*, anéis simples de 4 a 8 átomos de tamanho e sistemas de anéis bicíclicos, incluindo anéis aromáticos arilo ou heteroarilo de 6 membros fundidos com um anel não aromático. Também estão incluídos sistemas de anéis de 4-6 membros ("heterocíclicos de 4-6 membros"), que incluem heteroarilos de 5-6 membros, e incluem grupos tais como azetidinilo e piperidinilo. Os heterocíclicos podem ser ligados a heteroátomos quando tal é possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrole pode ser pirrol-1-ilo (ligado a N) ou pirrol-3-ilo (ligado a C). Outros heterocíclicos incluem imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo e benzoimidazol-1-ilo.

Exemplos de grupos heterocíclicos incluem pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotienilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, di-hidropiranilo, di-hidrotienilo, di-hidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, quinolizinilo e similares.

O termo " heterocíclico insaturado" significa um heterocicloalquilo contendo pelo menos uma ligação insaturada. O termo "heterobicicloalquilo" significa uma estrutura bicicloalquilo em que pelo menos um átomo de carbono é substituído com um heteroátomo. O termo "heterospiroalquilo" significa uma estrutura espiroalquilo em que pelo menos um átomo de carbono é substituído com um heteroátomo.

Exemplos de grupos heteroalicíclicos parcialmente insaturados incluem, mas não lhes estão limitados, 3,4-di-hidro-2H-piranilo, 5,6-di-hidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 1,2,3,4-tetra-hidropiridinilo e 1,2,5,6-tetra-

hidropiridinilo.

Os termos "heteroarilo" ou "hetarilo" significam uma fracção de anéis heterocíclicos aromáticos monocíclica, bicíclica ou policíclica contendo 5-12 átomos. Exemplos de tais anéis heteroarilo incluem, mas não lhes estão limitados, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo. Os termos "heteroarilo" também incluem anéis heteroarilo com sistemas de anéis carbocíclicos fundidos que são parcialmente ou totalmente insaturados, como seja um anel benzeno, para formar um heteroarilo benzofundido, por exemplo benzimidazole, benzoxazole, benzotiazole, benzofurano, quinolina, isoquinolina, quinoxalina e similares. Ainda, os termos "heteroarilo" incluem sistemas de anéis 5-6, 5-5, 6-6 fundidos, facultativamente possuindo um átomo de azoto numa junção de anéis. Exemplos de tais anéis hetarilo incluem, mas não lhes estão limitados, pirrolopirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[4,5-b]piridina, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinilo e similares. Grupos heteroarilo podem ser ligados a outros grupos através dos seus átomos de carbono ou dos heteroátomo(s), se aplicável. Por exemplo, pirrole pode ser ligado no seu átomo de azoto ou em qualquer um dos seus átomos de carbono.

Heteroarilos incluem, *e.g.* monocíclicos de 5 e 6 membros tais como pirazinilo e piridinilo, e fracções bicíclicas de 9 e 10 membros de anéis fundidos, como seja quinolinilo. Outros exemplos de heteroarilo incluem quinolin-4-ilo, 7-metoxi-quinolin-4-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo e piridin-2-io. Outros exemplos de heteroarilo incluem piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, phtalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo e similares. Exemplos de heteroarilos de 5-6 membros incluem, tiofenilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,4 oxadiazolilo, 1,2,5-triazinilo, 1,3,5-triazinilo e similares.

O grupo "heteroaralquilo" significa alquilo, de preferência alquilo inferior, que é substituído com um grupo heteroarilo; *e.g.* --$CH_2$ piridinilo, --$(CH_2)_2$pirimidinilo, --$(CH_2)_3$imidazolilo e similares, e seus derivados.

Um heteroarilo aceitável em termos farmacêuticos é um que seja suficientemente estável para estar ligado a um composto da invenção, formulado numa composição farmacêutica e subsequentemente administrado a um doente dele necessitado.

Exemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluem, mas não lhes estão limitados, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo.

Exemplos de grupos heteroarilo de anéis fundidos incluem, mas não lhes estão limitados, benzoduranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, indolinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, cinnolinilo, azaquinazolina, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinio, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirimido[2,3-b]pirazinilo, pirimido[4,5-d]pirimidinilo.

"Ariltio" signifca um grupo heteroarilo --S-arilo ou um --S-heteroarilo, como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não lhes estão limitados, feniltio, piridiniltio, furaniltio, tieniltio, pirimidiniltio e similares e seus derivados.

O termo "heterocíclico de 9-10 membros" significa uma fracção heterocíclica bicíclica de anéis 5,6 ou 6,6 fundidos, que podem ser saturados, insaturados ou aromáticos. O termo "heterocíclico bicíclico de 9-10 membros fundidos" também significa um fenilo fundido com um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros. Exemplos incluem benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoxazolilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridin-ilo, di-hidroftazinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 1,3 benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromanilo, isocromanilo, 5-oxo-2,3 di-hidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,4,5,6 tetra-hidropiridazilo, 1,2,3,4,7,8 hexa-hidropteridinilo, 2-tioxo-2,3,6,9-tetra-hidro-1H-purin-8-ilo, 3,7-di-hidro-1H-purin-8-ilo, 3,4-di-

hidropirimidin-1-ilo, 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 3,4-di-hidroftalazinilo, 2,3-di-hidro-1H-indolilo, 1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexa-hidropteridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, 4-oxo-4,7-di-hidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, 1,3-dimetil-6-oxo-2-tioxo-2,3,6,9-tetra-hidro-1H-purinilo, 1,2-di-hidroisoquinolinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 2,3-di-hidro-5H-1,3-tiazolo-[3,2-a]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetra-hidro-quinazolinilo, 4-oxocromanilo, 1,3-benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, purinilo, furilpiridilo, tiofenilpirimidilo, tiofenilpiridilo, pirrolilpiridilo, oxazolilpiridilo, tiazolilpiridilo, 3,4-di-hidropirimidin-1-ilo, imidazolilpiridilo, quinolilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pirazolil[3,4]piridina, 1,2-di-hidroisoquinolinilo, cinnolinilo, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin4-ilo, 4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]-tiofenil-2-ilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naptiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naptiridinilo, 3,4-di-hidro-2H-1,4-benzotiazina, 4,8-di-hidroxi-quinolinilo, 1-oxo-1,2-di-hidro-isoquinolinilo, 4-fenil-[1,2,3]tiadiazolilo e similares.

"Ariloxi" significa um grupo --O-arilo ou um --O-heteroarilo, como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não lhes estão limitados, fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi e similares, e seus derivados.

Os que estão na arte compreendem que um "oxo" requere uma segunda ligação do átomo a que o oxo está ligado. Assim, é entendido que oxo não pode ser substituído num anel arilo ou heteroarilo.

O termo "halo" ou "halogénio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

"Acilo" significa um grupo -C(O)R, onde R pode ser seleccionado do grupo não limitante de hidrogénio ou alquilo inferior facultativamente substituído, tri-halometilo, cicloalquilo não substituído, arilo. "Tioacilo" ou "tiocarbonilo" significa um grupo --C(S)R", com R como definido acima.

O termo "grupo protector" significa um grupo químico adequado que pode ser ligado a um grupo funcional e removido numa fase mais tardia para revelar o grupo funcional intacto. Exemplos de grupos protectores adequados para vários grupos funcionais estão descritos em T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d Ed., John Wilei and Sons (1991 and later editions); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); e L. Paquette, ed. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995). O termo "grupo protector de hidroxilo", como aqui usado, a menos que de outra forma seja indicado, inclui Ac, CBZ, e vários grupos protectores de hidroxilo familiares para os familiarizados

com a arte incluindo os grupos referidos em Greene.

Como aqui usado, o termo "sal aceitável em termos farmacêuticos" significa que os sais mantêm a eficácia biológica e propriedades do composto parental e não apresentam questões de segurança e toxicidade intoleráveis.

O termo "composição farmacêutica" significa um composto activo em qualquer forma adequada para administração eficaz a um indivíduo, *e.g.* a mistura do composto e pelo menos um veículo aceitável em termos farmacêuticos.

Como aqui usado, um "veículo aceitável em termos fisiológicos/farmacêuticos" significa um veículo ou diluente que não causa irritação significativa num organismo e que não anula a actividade biológica e propriedades do composto administrado.

Um "excipiente aceitável em termos farmacêuticos" significa uma substância inerte adicionada a uma composição farmacêutica para facilitar mais a administração de um composto. Exemplos, sem limitação, de excipientes incluem carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares e tipos de amido, derivados de celulose, gelatina, óleos vegetais e polietilenoglicóis.

Os termos "tratar" e "tratamento" significam reverter, aliviar, inibir a progressão, parcialmente ou

totalmente, prevenir o distúrbio ou condição ou um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição a que tais termos se aplicam. "Prevenção" significa tratamento antes que uma infecção ocorra.

"Quantidade eficaz em termos terapêuticos" significa que essa quantidade do composto a ser administrado aliviará um ou mais dos sintomas do distúrbio a ser tratado ou resultará na inibição da progressão ou pelo menos reverterá parcialmente a condição.

Foram usadas as seguintes abreviaturas:

| | |
|---|---|
| min. | minuto(s) |
| h | hora(s) |
| d | dia(s) |
| T.A. ou t.a. | temperatura ambiente |
| $t_R$ | tempo de retenção |
| L | litro |
| ml | mililitro |
| mmol | milimole |
| µmol | micromole |
| equiv. ou eq. | equivalentes |
| NMR | ressonância magnética nuclear |
| SFC | cromatografia de fluidos supercríticos |
| MDP(S) | purificação por HPLC dirigida por massa (sistema) |
| LC/MS | cromatografia líquida/ espectrometria de massa |
| HPLC | cromatografia líquida de alta resolução |

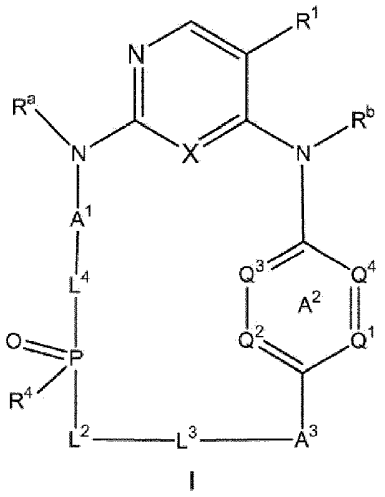
| | |
|---|---|
| TLC | cromatografia em camada fina |
| $CDCl_3$ | clorofórmio deuterado |
| CV | volume(s) de coluna |
| $CD_3OD$ ou MeOD | metanol deuterado |
| DMSO-$d_6$ | dimetilsulfóxido deuterado |
| LDA | lítio diisopropilamida |
| DCM | diclorometano |
| THF | tetra-hidrofurano |
| EtOAc | acetato de etilo |
| EtOH | etanol |
| MeCN | acetonitrilo |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| Boc | *tert*-butiloxicarbonilo |
| DME | 1,2-dimetoxietano |
| DMF | *N*,*N*-dimetilformamida |
| KOAc | acetato de potássio |
| DIPEA | diisopropiletilamina |
| MeOH | metanol |
| MS(ESI) | espectrometria de massa, ionização por electrovaporização |
| PS-DIEA | diisopropiletilamina suportada em polímeros |
| PS-$PPh_3$-Pd | $Pd(PPh_3)_4$ suportado em polímeros |
| PiBOP | hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfónio |
| EDC | 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida |
| HOBt | 1-hidroxibenzotriazole |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| NBS | N-bromo-succinimida |
| NMP | N-metilpirrolidinona |

| | |
|---|---|
| SCX | permuta catiónica sólida |
| TBTU | tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio |
| TEMPO | 2,2,6,6-tetrametilpiperidine-1-oxilo |
| THF | tetra-hidrofurano |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| TFE | 1,1,1-trifluoroetanol |
| UPLC | cromatografia de ultra-resolução |

Lisboa, 27 de setembro de 2017

# REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da Fórmula I:



I

em que:

X é N ou CH;

$A^1$ é fenileno facultativamente substituído por halo, alifático $-C_{1-3}$ ou alifático $-OC_{1-3}$, qualquer um deles sendo facultativamente substituído por um ou mais halo ou $-OCF_3$;

$A^3$ é um anel heteroarilo de 5 membros seleccionado entre pirazolilo, triazolilo e pirrolilo;

$L^2$ é -O- ou uma ligação;

$L^3$ é alifático $C_{2-4}$ facultativamente substituído por um ou mais alifáticos $C_{1-6}$ ou carbocíclicos $C_{3-6}$;

$L^4$ é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$;

$Q^1$ a $Q^3$ são independentemente N ou $CR^2$;

$Q^4$ é $CR^3$;

$R^a$ e $R^b$ são independentemente H ou alifático $C_{1-3}$;

$R^1$ é seleccionado entre H, halo, -CN, alifático $C_{1-3}$

(facultativamente substituído por 1 a 3 halo), carbocíclico $C_{3-6}$, $-NO_2$, -N(alifático $C_{0-3}$)$_2$, $-SO_{0-2}$(alifático $C_{1-3}$), -C(O)O(alifático $C_{1-3}$), -C(O) alifático $C_{0-3}$ ou -C(O)N(alifático $C_{0-3}$)$_2$;

cada $R^2$ é independentemente H, halo, alifático $-OC_{1-3}$ ou alifático $-C_{1-3}$;

em que $R^2$ e $R^3$ são facultativamente considerados em conjunto para definir um cíclico $_{5-6}$ facultativamete substituído fundido em $Q^1$ e $Q^4$ com o Anel $A^2$ e contendo um ou mais heteroátomos;

$R^3$ é seleccionado entre halo, $-OR^{12}$, $R^{12}$, cíclico $_{3-6}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{13}$, $-OSO_2(R^{13})$, $-SO_2(R^{13})$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O(R^{12})$, $-C(O)(R^{12})-O(R^{12})$, $-C(O)CF_3$, -C(O)(cíclico $_{3-6}$) ou -C(O)O(cíclico $_{3-6}$); em que qualquer um dos anteriores é facultativamente substituído com um ou mais de halo, -OH, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, alifático $-C_{1-6}$, alifático $-OC_{1-6}$, -C=N-OH, $-C=N-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{13}$ ou $-P(O)(OR^{10})_2$;

$R^4$ é OH, alifático $C_{1-4}$ ou alifático $-OC_{1-3}$;

$R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$ e $R^{13}$ são independentemente H, alifático $C_{1-6}$, ou carbocíclico $C_{3-6}$,

ou $R^{10}$ e $R^{11}$ ligados ao mesmo átomo podem ser considerados em conjunto com os átomos a que estão ligados para formar um anel contendo um ou mais heteroátomos,

ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos.

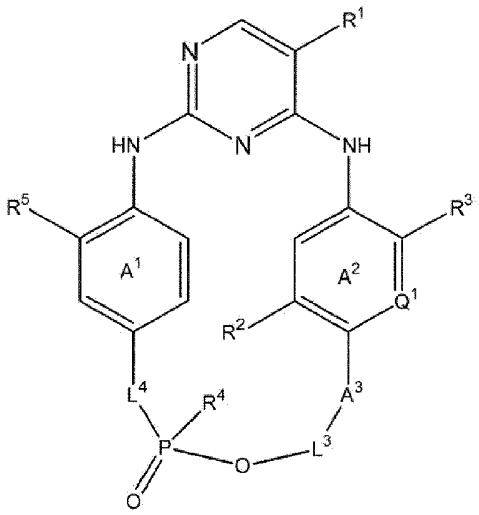
2. O composto ou sal da Reivindicação 1, em que:

$R^1$ é seleccionado entre Cl, -CN, $-NO_2$ ou $-CF_3$.

3. O composto ou sal da Reivindicação 1 ou Reivindicação 2 em que:
$R^1$ é $-CF_3$.

4. O composto ou sal da Reivindicação 1, em que:
$A^1$ é fenileno facultativamente substituído por halo, metilo, etilo ou metoxi;
$L^3$ é alifático $C_{3-4}$ facultativamente substituído por um ou mais de alifático $C_{1-2}$;
$R^1$ é H, halo, $CF_3$ ou CN;
$R^3$ é H, alifático $C_{1-6}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$; $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ou $-NR^{10}R^{11}$;
$R^{10}$ e $R^{11}$ são independentemente alifático $C_{0-6}$, em que $R^{10}$ e $R^{11}$ de um determinado substituinte podem ser considerados em conjunto em qualquer um dos seus átomos para formar um anel contendo um ou mais heteroátomos;
ou, em alternativa, $R^3$ e $Q^1$ definem qualquer cíclico $_{5-6}$, facultativamente substituído, contendo um ou mais heteroátomos.

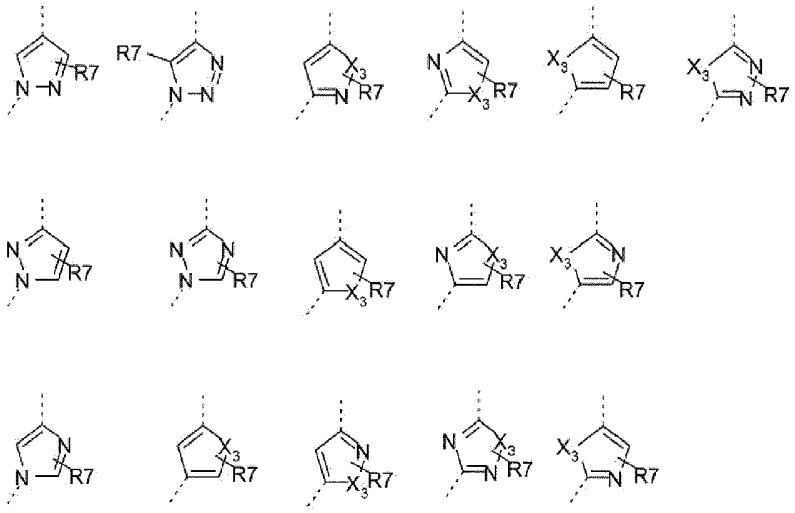
5. O composto ou sal da Reivindicação 1,tendo a Fórmula II:



II

em que:

$A^3$ é seleccionado entre um de:



em que a linha a tracejado superior é uma ligação a $A^2$ e a linha a tracejado inferior é uma ligação a $L^3$ e cada $X_3$ é N;

$L^3$ é alifático $C_{2-4}$ que é facultativamente substituído por um ou mais alifático $C_{1-2}$;

$L^4$ é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$;

$Q^1$ é N ou $CR^2$;

$R^1$ é halo, $-CF_3$ ou -CCH;

cada $R^2$ é independentemente H, halo, alifático $C_{1-2}$ ou

alifático $-OC_{1-2}$;

$R^3$ é H, alifático $C_{1-6}$, $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ou $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

e $Q^1$ e $R^3$ facultativamente definem um cíclico $_{5-6}$ fundido com o anel $A^2$ e facultativamente contendo um ou mais heteroátomos dos quais cada átomo N é facultativamente substituído com um alifático $C_{1-2}$ independente;

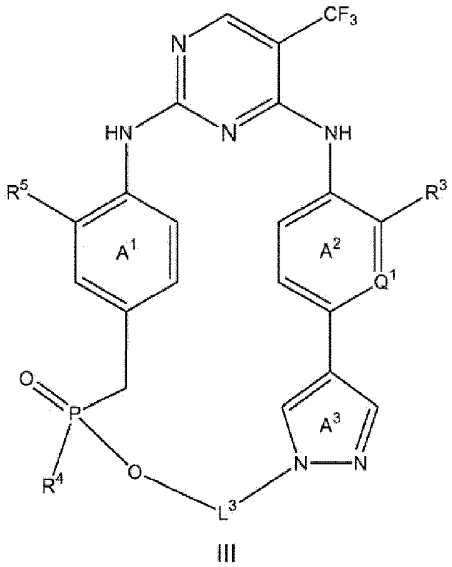
$R^4$ é OH, alifático $-OC_{1-3}$ ou alifático $C_{1-3}$;

$R^5$ é H, halo, alifático $C_{1-2}$ ou $-OCH_3$;

cada R7 é independentemente H;

cada $R^{10}$ e $R^{11}$ é independentemente H, $-OCH_3$ ou alifático $C_{1-3}$ e $R^{10}$ e $R^{11}$ podem ser considerados em conjunto para formar um anel, facultativamente contendo um ou mais heteroátomos adicionais.

6. O composto ou sal da Reivindicação 1, tendo a Fórmula III:




III

em que:

$Q^1$ é N ou $CR^2$;

$L^3$ é alquileno $C_{2-4}$ facultativamente substituído por 1-2

alquilos $C_{1-2}$ independentes;

$R^2$ é H, halo, alifático $C_{1-2}$ ou alifático $-OC_{1-2}$;

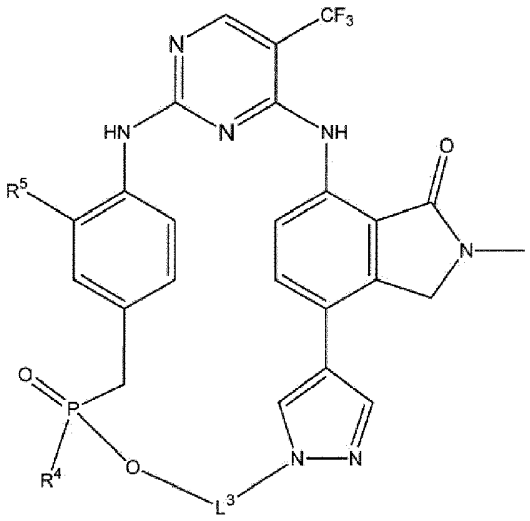
$R^3$ é $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ou $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

$R^4$ é OH ou alifático $-OC_{1-3}$;

$R^5$ é H ou $-OCH_3$;

cada $R^{10}$ e $R^{11}$ são indepndentemente H ou alifático $C_{1-3}$ e $R^{10}$ e $R^{11}$ podem ser considerados em conjunto para formar um anel, facultativamente contendo um ou mais heteroátomos adicionais.

7. O composto ou sal da Reivindicaçao 5 ou 6, tendo a fórmula:




.

8. O composto ou sal da Reivindicação 5 ou 6, em que:

$R^3$ é $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

$Q^1$ é CH ou N;

cada $R^{10}$ e $R^{11}$ é independentemente H ou alifático $C_{1-2}$.

9. O composto ou sal de qualquer uma das Reivindicações 5-8 em que $Q^1$ é N.

10. O composto ou sal de qualquer uma das Reivindicações 1-9, o qual apresenta inibição de FAK num ensaio celular com um $IC_{50}$ de aproximadamente 100 nM ou inferior.

11. Um composto seleccionado de qualquer um dos exemplos aqui apresentados ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos.

12. O composto ou sal de qualquer uma das Reivindicações 1-11, o qual está presente como um material substancialmente na forma enantiomericamente pura.

13. O composto ou sal de qualquer uma das Reivindicações 1-12, o qual está presente como um material na forma substancialmente pura.

14. Uma composição farmacêutica compreendendo o composto ou sal de qualquer uma das Reivindicações 1-13 formulada com ou sem um ou mais veículos farmacêuticos.

15. Uso de um composto ou sal de qualquer uma das Reivindicações 1-13 na produção de uma composição farmacêutica para o tratamento de cancro para o qual a inibição de FAK é benéfica.

Lisboa, 27 de setembro de 2017

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

US 61417601 B

- US 12791047 B
- US 6649608 B
- US 6878697 B
- US 7109335 B
- US 7109337 B
- US 7122670 B
- US 7230098 B
- US 7351712 B
- US 7514446 B
- US 7521457 B
- US 20040220177 A
- US 20050124637 A
- US 20050203114 A
- US 20050256144 A
- US 20050256145 A
- US 20060252748 A
- US 20070015207 A
- US 20070203161 A
- US 20080039447 A
- US 20080132504 A

- US 20080176881 A
- US 20080182840 A
- US 20080293708 A
- US 20090054395 A
- US 20090149438 A
- US 20090286778 A
- WO 200164655 A
- WO 2001070741 A
- WO 02096888 A
- WO 2006021544 A
- WO 2007021937 A
- WO 2008051547 A
- WO 2008094602 A
- WO 2008094737 A
- WO 2008129380 A
- WO 2009020990 A
- WO 2009071535 A
- WO 2009105498 A
- WO 2009143389 A
- WO 2010028116 A
- WO 2009132202 A
- US 20100305113 A1
- WO 2010141406 A


**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**


**CARY et al.** *Cell Sci.*, 1996, vol. 109, 1787-94

**WEINER et al.** *Lancet*, 1993, vol. 342 (8878), 1024-25

**OWENS et al.** *Cancer Res.*, 1995, vol. 55, 2752-55

**MAUNG et al.** *Oncogene,* 1999, vol. 18, 6824-28

**WANG et al.** *J. Cell Sci.,* 2000, vol. 113, 4221-30

**E-CADHERIN.** *Exp. Cell Res.,* 2008, vol. 314, 143-52

*Cancer Res.,* 2008, vol. 68 (6), 1935-1944

**PETNEHAZY et al.** *Synthetic Communications,* 2003, vol. 33, 1665-167

*Tetrahedron Letters,* 1996, vol. 37, 5425

**MAKI et al.** *Tetrahedron Letters,* 2009, vol. 50, 1466-1468

*J. Med. Chem,* 1996, vol. 39, 4962-4703

*Molbank,* 2006, M464, , 1-M464, 3

*Synthetic Communications,* 2003, vol. 33, 1665-1674

*J. Org. Chem.,* 2009, vol. 74, 2842-2845

**T. W. GREENE; P. G. M. WUTS.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 1991

**L. FIESER ; M. FIESER.** Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 1994

Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 1995