

SALES DE INHIBIDORES DE SOS1

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a compuestos que inhiben el intercambio de nucleótidos mediado por GTP del homólogo de Son of Sevenless 1 (SOS1). En particular, la presente invención se refiere a compuestos, sales de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para el uso de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La familia Ras comprende el homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten v-Ki-ras2 (*KRAS*), homólogo del oncogén viral RAS del neuroblastoma (*NRAS*) y el oncogén del virus del sarcoma murino de Harvey (*HRAS*) y regula críticamente la división celular, el crecimiento y la función en estados normales y alterados, incluyendo el cáncer (ver, por ejemplo, Simanshu et al. Cell, 2017. 170(1): págs. 17-33; Matikas et al., Crit Rev Oncol Hematol, 2017. 110: págs. 1-12). Las proteínas RAS se activan mediante señales aguas arriba, incluyendo los receptores tirosina quinasas (RTK), y transducen señales a varias vías de señalización aguas abajo como, por ejemplo, la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)/quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). La hiperactivación de la señalización de RAS se observa con frecuencia en el cáncer como resultado de mutaciones o alteraciones en los genes *RAS* u otros genes en la vía RAS. Se prevé que la identificación de estrategias para inhibir RAS y la señalización de RAS sea útil para el tratamiento del cáncer y de los estados patológicos regulados por RAS.

[0003] Las proteínas RAS son guanosina trifosfatasas (GTPasas) que alternan entre un estado inactivo, unido a guanosina difosfato (GDP) y un estado activo, unido a guanosina trifosfato (GTP). El homólogo Son of Sevenless 1 (SOS1) es un factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) que media el intercambio de GDP por GTP, activando de ese modo las proteínas RAS. Las proteínas RAS hidrolizan GTP a GDP a través de su actividad GTPasa intrínseca, que se ve enormemente potenciada por las proteínas activadoras de GTPasa (GAP). Esta regulación a través de GAPs y GEFs es el mecanismo por medio del cual la activación y desactivación están estrechamente reguladas en condiciones normales. Las mutaciones en varios residuos en las tres proteínas RAS se observan con frecuencia en el cáncer y dan como resultado que RAS

permanezca predominantemente en el estado activado (Sanchez-Vega et al., Cell, 2018. 173: págs. 321-337 Li et al., Nature Reviews Cancer, 2018. 18: págs. 767-777). Las mutaciones en los codones 12 y 13 son los residuos de RAS que más frecuentemente sufren mutaciones y previenen la hidrólisis de GTP estimulada por GAP al bloquear la interacción de las proteínas GAP y RAS. Sin embargo, análisis bioquímicos recientes demostraron que estas proteínas mutadas aún requieren el ciclo de nucleótidos para su activación en función de su actividad GTPasa intrínseca y/o sensibilidad parcial a las GTPasas extrínsecas. Como tal, las proteínas RAS mutantes son sensibles a la inhibición de factores aguas arriba como, por ejemplo, SOS1 o SHP2, otra molécula de señalización ascendente necesaria para la activación de RAS (Hillig, 2019; Patricelli, 2016; Lito, 2016; Nichols, 2018).

[0004] Las tres principales familias RAS-GEF que se han identificado en células de mamíferos son SOS, RAS-GRF y RAS-GRP (Rojas, 2011). RAS-GRF y RAS-GRP se expresan en las células del sistema nervioso central y en las células hematopoyéticas, respectivamente, mientras que la familia SOS se expresa de forma ubicua y es responsable de transducir la señalización RTK. La familia SOS comprende SOS1 y SOS2 y estas proteínas comparten aproximadamente el 70 % de identidad de secuencia. SOS1 parece ser mucho más activo que SOS2 debido a la rápida degradación de SOS2. El ratón con knockout de SOS2 es viable, mientras que el knockout de SOS1 es letal en la etapa embrionaria. Se utilizó un modelo de ratón con knockout de SOS1 inducible por tamoxifeno para investigar el papel de SOS1 y SOS2 en ratones adultos y se demostró que el knockout de SOS1 era viable pero el knockout doble de SOS1/2 no era viable (Baltanas, 2013), lo que sugiere redundancia funcional y que la inhibición selectiva de SOS1 puede tener un índice terapéutico suficiente para el tratamiento de enfermedades activadas por SOS1 - RAS.

[0005] Las proteínas SOS se reclutan en RTK fosforiladas a través de una interacción con la proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2). El reclutamiento a la membrana plasmática coloca a SOS en estrecha proximidad a RAS y permite la activación de RAS mediada por SOS. Las proteínas SOS se unen a RAS a través de un sitio de unión que promueve el intercambio de nucleótidos, así como a través de un sitio alostérico que se une a las proteínas de la familia RAS unidas a GTP y aumenta la función de SOS (Freedman et al., Proc. Natl. Acad. Sci, EE. UU. 2006. 103(45): págs. 16692-97). La unión al sitio alostérico alivia la oclusión

estérica del sitio de unión del sustrato RAS y, por lo tanto, es necesaria para el intercambio de nucleótidos. La retención de la conformación activa en el sitio catalítico, después de la interacción con el sitio alostérico, se mantiene de forma aislada debido a las interacciones fortalecidas de los dominios clave en el estado activado. Las mutaciones de SOS1 se encuentran en el síndrome de Noonan y en varios tipos de cáncer, incluyendo adenocarcinoma de pulmón, rhabdomyosarcoma embrionario, tumor de células de Sertoli en los testículos y tumores de células granulares de la piel (véase, por ejemplo, Denayer, E., et al, Genes Chromosomes Cancer, 2010. 49(3): págs. 242-52).

[0006] Las proteínas activadoras de GTPasa (GAP) son proteínas que estimulan la baja actividad intrínseca de la GTPasa de los miembros de la familia RAS y, por lo tanto, convierten las proteínas RAS activas unidas a GTP en proteínas RAS inactivas unidas a GDP (véase, por ejemplo, Simanshu, DK, Cell, 2017, Ras Proteins and their Regulators in Human Disease). Si bien en los cánceres se producen alteraciones activadoras en el GEF SOS1, también se producen mutaciones inactivadoras y alteraciones de pérdida de función en las GAP neurofibromina 1 (NF-1) o neurofibromina 2 (NF-2), lo que crea un estado en el que la actividad de SOS1 no tiene oposición y la actividad aguas abajo de la vía a través de las proteínas RAS se eleva.

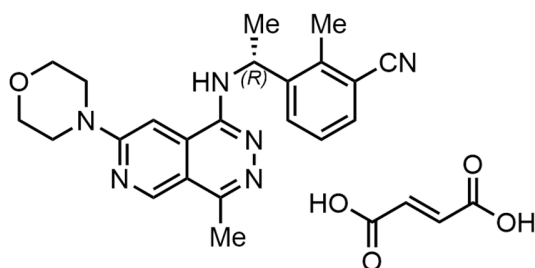
[0007] Por consiguiente, los compuestos de la presente invención que bloquean la interacción entre SOS1 y los miembros de la familia Ras previenen el reciclaje de KRas en la forma activa unida a GTP y, por lo tanto, pueden proporcionar un beneficio terapéutico para una amplia gama de cánceres, particularmente cánceres asociados a miembros de la familia Ras. Los compuestos de la presente invención ofrecen un beneficio terapéutico potencial como inhibidores de la interacción SOS1-KRas que pueden ser útiles para modular negativamente la actividad de KRas, a través del bloqueo de la interacción SOS1-KRas en una célula para tratar diversas formas de cáncer, incluyendo el cáncer asociado a Ras, el cáncer asociado a SOS1 y el cáncer asociado a NF1/NF2.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0008] Existe la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de SOS1 que sean capaces de bloquear la interacción entre SOS1 y los miembros de la familia Ras, prevenir el reciclaje de KRas en la forma activa unida a GTP y, por lo tanto, puedan proporcionar un beneficio

terapéutico para una amplia gama de cánceres, particularmente incluyendo cánceres asociados a Ras, cánceres asociados a SOS1 y cánceres asociados a NF1/NF2.

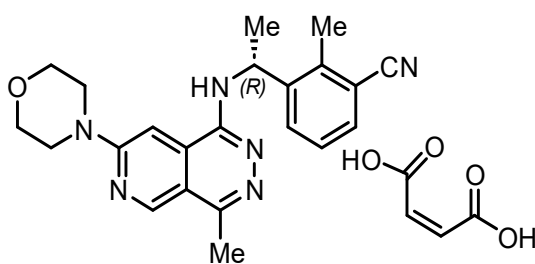
[0009] En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula:



[0010] Esta representación de una sal de fumarato también pretende describir e incluir formas de sal donde la fracción de ácido fumárico está desprotonada y la fracción MRTX-0902 está protonada.

[0011] Este compuesto es una sal de fumarato de MRTX-0902, la especie del Ejemplo 12-10 del documento WO 2021/127429A1, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

[0012] En otro aspecto, la invención proporciona la sal de maleato de MRTX-0902 que tiene la siguiente estructura:



[0013] Esta representación de la sal de maleato también pretende describir e incluir formas de sal donde la fracción de ácido maleico está desprotonada y la fracción MRTX-0902 está protonada.

[0014] En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0015] En otro aspecto más, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de un miembro de la familia Ras inhibiendo la asociación entre el miembro de la familia Ras y SOS1 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con los compuestos proporcionados. En una modalidad, el contacto es in vitro. En una modalidad, el contacto es in vivo.

[0016] También se proporciona en el presente documento un método para inhibir la proliferación celular, in vitro o in vivo, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de los compuestos proporcionados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, como se define en el presente documento.

[0017] También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, método que comprende (a) determinar que el cáncer está asociado a una mutación de un miembro de la familia Ras (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12C) (por ejemplo, como se determinó, mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos proporcionados, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos.

[0018] También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, método que comprende (a) determinar que el cáncer está asociado a una mutación SOS1 (por ejemplo, un cáncer asociado a SOS1) (por ejemplo, mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos proporcionados, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos.

[0019] También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método (a) determinar que el cáncer está asociado a una mutación de pérdida de función de NF-1 o NF-2 (por ejemplo, un cáncer asociado a NF1/NF2) (por ejemplo, mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente

eficaz de los compuestos proporcionados, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos.

[0020] También se proporciona en este documento un uso de los compuestos proporcionados, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de SOS1.

[0021] También se proporciona en el presente documento el uso de los compuestos proporcionados, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a SOS1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0022] La presente invención se refiere a inhibidores de SOS1. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de SOS1, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos y métodos de uso para los mismos.

DEFINICIONES

[0023] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona experta en la materia a la que pertenece esta invención. Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones a las que se hace referencia en el presente documento se incorporan como referencia en la medida en que sean consistentes con la presente divulgación. Los términos y rangos tienen su definición general a menos que se defina expresamente lo contrario.

[0024] Para simplificar, las fracciones químicas se definen y se hace referencia a ellas principalmente como fracciones químicas univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). Sin embargo, dichos términos también pueden usarse para transmitir fracciones multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas que resulten claras para los expertos en la materia. Por ejemplo, mientras que una fracción “alquilo” generalmente se refiere a un radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en determinadas circunstancias una fracción de enlace bivalente puede ser “alquilo”, en cuyo caso los expertos en la materia entenderán que

el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), que es equivalente al término “alquilenno”. (De manera similar, en circunstancias en las que se requiere una fracción divalente y se indica que es “arilo”, los expertos en la materia entenderán que el término “arilo” se refiere a la fracción divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (es decir, 4 para el carbono, 3 para el N, 2 para el O y 2, 4 o 6 para el S, dependiendo del estado de oxidación del S).

[0025] Tal como se usa en el presente documento, “KRas G12C” se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una cisteína por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Gly12Cys.

[0026] Tal como se usa en el presente documento, “KRas G12D” se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de un ácido aspártico por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Gly12Asp.

[0027] Tal como se usa en el presente documento, “KRas G12S” se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una serina por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Gly12Ser.

[0028] Tal como se usa en el presente documento, “KRas G12A” se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una alanina por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Gly12Ala.

[0029] Tal como se usa en el presente documento, “KRas G13D” se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de un ácido aspártico por una glicina en la posición de aminoácido 13. La asignación de posiciones de

codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Gly13Asp.

[0030] Tal como se usa en el presente documento, “KRas G13C” se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una cisteína por una glicina en la posición de aminoácido 13. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Gly13Cys.

[0031] Tal como se usa en el presente documento, “KRas Q61L” se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácidos de una leucina por una glutamina en la posición de aminoácido 41. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Gln61Leu.

[0032] Tal como se usa en el presente documento, “KRas A146T” se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una treonina por una alanina en la posición de aminoácido 146. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Ala146Thr.

[0033] Tal como se usa en el presente documento, “KRas A146V” se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una valina por una alanina en la posición de aminoácido 146. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Ala146Val.

[0034] Tal como se usa en el presente documento, “KRas A146P” se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácidos de una prolina por una alanina en la posición de aminoácido 146. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Ala146Pro.

[0035] Tal como se usa en el presente documento, “HRas G12C” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una cisteína por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para el HRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Gly12Cys.

[0036] Tal como se usa en el presente documento, “HRas G12D” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de un ácido aspártico por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para el HRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Gly12Asp.

[0037] Tal como se usa en el presente documento, “HRas G12S” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una serina por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para el HRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Gly12Ser.

[0038] Tal como se usa en el presente documento, “HRas G12A” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una alanina por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Gly12Ala.

[0039] Tal como se usa en el presente documento, “HRas G13D” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de un ácido aspártico por una glicina en la posición de aminoácido 13. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para el HRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Gly13Asp.

[0040] Tal como se usa en el presente documento, “HRas G13C” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una cisteína por una glicina en la posición de aminoácido 13. La asignación de posiciones de codones

y residuos de aminoácidos para el HRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Gly13Cys.

[0041] Tal como se usa en el presente documento, “HRas Q61L” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácidos de una leucina por una glutamina en la posición de aminoácido 41. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para el HRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Gln61Leu.

[0042] Tal como se usa en el presente documento, “HRas A146T” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácidos de una treonina por una alanina en la posición de aminoácido 146. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Ala146Thr.

[0043] Tal como se usa en el presente documento, “HRas A146V” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una valina por una alanina en la posición de aminoácido 146. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Ala146Val.

[0044] Tal como se usa en el presente documento, “HRas A146P” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácidos de una prolina por una alanina en la posición de aminoácido 146. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Ala146Pro.

[0045] Tal como se usa en el presente documento, “NRas G12C” se refiere a una forma mutante de una proteína NRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una cisteína por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variante p.Gly12Cys.

[0046] Tal como se usa en el presente documento, “NRas G12D” se refiere a una forma mutante de una proteína NRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de un ácido aspártico por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variante p.Gly12Asp.

[0047] Tal como se usa en el presente documento, “NRas G12S” se refiere a una forma mutante de una proteína NRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una serina por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variante p.Gly12Ser.

[0048] Tal como se usa en el presente documento, “NRas G12A” se refiere a una forma mutante de una proteína NRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una alanina por una glicina en la posición de aminoácido 12. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variante p.Gly12Ala.

[0049] Tal como se usa en el presente documento, “NRas G13D” se refiere a una forma mutante de una proteína NRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de un ácido aspártico por una glicina en la posición de aminoácido 13. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variante p.Gly13Asp.

[0050] Tal como se usa en el presente documento, “HNRas G13C” se refiere a una forma mutante de una proteína NRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una cisteína por una glicina en la posición de aminoácido 13. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variante p.Gly13Cys.

[0051] Tal como se usa en el presente documento, “HRas Q61L” se refiere a una forma mutante de una proteína HRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácidos de una leucina por una glutamina en la posición de aminoácido 41. La asignación de posiciones de

codones y residuos de aminoácidos para el HRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variante p.Gln61Leu.

[0052] Tal como se usa en el presente documento, “NRas A146T” se refiere a una forma mutante de una proteína NRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácidos de una treonina por una alanina en la posición de aminoácido 146. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variante p.Ala146Thr.

[0053] Tal como se usa en el presente documento, “NRas A146V” se refiere a una forma mutante de una proteína NRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una valina por una alanina en la posición de aminoácido 146. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variante p.Ala146Val.

[0054] Tal como se usa en el presente documento, “NRas A146P” se refiere a una forma mutante de una proteína NRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácidos de una prolina por una alanina en la posición de aminoácido 146. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para los NRas humanos se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variante p.Ala146Pro.

[0055] Tal como se usa en el presente documento, “un miembro de la familia Ras” o “familia Ras” se refiere a KRas, HRas, NRas y mutantes activadores de los mismos, incluyendo los de las posiciones G12, G13, Q61 y A146.

[0056] Tal como se usa en el presente documento, una “enfermedad o trastorno asociado a la familia Ras” se refiere a enfermedades o trastornos asociados a, o mediados por, o que tienen una mutación activadora de Ras como, por ejemplo, una en la posición G12, G13, Q61 o A146. Ejemplos no limitantes de enfermedad o trastorno asociado a la familia Ras son un cáncer asociado a KRas, HRas o NRas G12C, un cáncer asociado a KRas, HRas o NRas G12D, un cáncer asociado a KRas, HRas o NRas G12S, un cáncer asociado a KRas, HRas o NRas G12A, un cáncer asociado a KRas, HRas o NRas G13D, un cáncer asociado a KRas, HRas o NRas G13C, un cáncer asociado a KRas, HRas o NRas Q61X, un cáncer asociado a KRas, HRas o

NRas A146T, un cáncer asociado a KRas, HRas o NRas A146V o un cáncer asociado a KRas, HRas o NRas A146P.

[0057] Tal como se usa en el presente documento, “SOS1” se refiere a una enzima homóloga de Son of Sevenless 1 (SOS1) de mamífero.

[0058] Tal como se usa en el presente documento, una “enfermedad o trastorno asociado a SOS1” se refiere a enfermedades o trastornos asociados a, o mediados por, o que tienen una mutación activadora de SOS1. Los ejemplos de mutaciones activadoras de SOS1 incluyen las mutaciones SOS1 N233S y SOS1 N233Y.

[0059] Tal como se usa en el presente documento, “SOS1 N233S” se refiere a una forma mutante de una proteína SOS1 de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una serina por una glutamina en la posición de aminoácido 233. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para SOS1 humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot Q07889: Variante p.Gln233Ser.

[0060] Tal como se usa en el presente documento, “SOS1 N233Y” se refiere a una forma mutante de una proteína SOS1 de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una tirosina por una glutamina en la posición de aminoácido 233. La asignación de posiciones de codones y residuos de aminoácidos para SOS1 humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot Q07889: Variante p.Gln233Tyr.

[0061] Tal como se usa en el presente documento, un “inhibidor de SOS1” se refiere a compuestos de la presente invención que están representados por las estructuras que se describen en el presente documento. Estos compuestos son capaces de inhibir negativamente toda o una parte de la interacción de SOS1 con el mutante de la familia Ras o la mutación activadora de SOS1, reduciendo y/o modulando de ese modo la actividad de intercambio de nucleótidos del complejo miembro de la familia Ras-SOS1.

[0062] Tal como se usa en el presente documento, una “enfermedad o trastorno asociado a NF-1/NF-2” se refiere a enfermedades o trastornos asociados a, o mediados por, o que tienen una mutación de pérdida de función en el gen de la neurofibromina (NF-1) o el gen de la neurofibromina 2 (NF-2).

[0063] Tal como se usa en el presente documento, una “mutación con pérdida de función” se refiere a cualquier mutación puntual, mutación del sitio de empalme, fusiones, mutaciones sin sentido (un aminoácido se muta a un codón de terminación), mutaciones en el marco o con cambio de marco, incluyendo inserciones y deleciones, y una deleción homocigótica de los genes que codifican la proteína en una célula diana o una célula cancerosa, que produzca una pérdida parcial o completa de la presencia, actividad y/o función de la proteína codificada.

[0064] El término “amino” se refiere a $-NH_2$.

[0065] El término “acetilo” se refiere a $-C(O)CH_3$.

[0066] Tal como se usa en el presente documento, el término “acilo” se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo en el que las porciones alquilo y arilo son como se definen en el presente documento.

[0067] Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono. Por ende, “alquilo” abarca los grupos C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} y C_{12} . Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

[0068] Tal como se usa en el presente documento, el término “alquenilo” significa un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Por ende, “alquenilo” abarca los grupos C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} y C_{12} . Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

[0069] Tal como se usa en el presente documento, el término “alquinilo” significa un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más enlaces triples carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Por ende, “alquinilo” abarca los grupos C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} y C_{12} . Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, entre otros, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

[0070] Un grupo “alquileno”, “alquenileno” o “alquinileno” es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, tal como se define anteriormente, que está ubicado entre otros dos grupos químicos y

sirve para conectarlos. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, entre otros, metileno, etileno, propileno y butileno. Los grupos alquilenilo ejemplares incluyen, entre otros, etenileno, propenileno y butenileno. Los grupos alquinileno ejemplares incluyen, entre otros, etinileno, propinileno y butinileno.

[0071] El término “alcoxi” se refiere a -OC1 - alquilo C6.

[0072] Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” es un grupo hidrocarburo cíclico saturado y parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 carbonos. Por ende, “cicloalquilo” incluye los grupos hidrocarbonados cíclicos C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

[0073] El término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo, tal como se define anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono en la cadena son reemplazados independientemente por O, S o NR^x, en el que R^x es hidrógeno o alquilo C1 - C3. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen metoximetilo, metoxietilo y metoxipropilo.

[0074] Un grupo “arilo” es una fracción aromática C₆-C₁₄ que comprende de uno a tres anillos aromáticos. Por ende, “arilo” incluye los grupos hidrocarbonados cíclicos C₆, C₁₀, C₁₃ y C₁₄. Un grupo arilo ejemplar es un grupo arilo C₆-C₁₀. Los grupos arilo particulares incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, antracenilo y fluorenilo. Un grupo “arilo” también incluye grupos multicíclicos fusionados (por ejemplo, sistemas de anillos bicíclicos) en los que uno o más de los anillos fusionados no son aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático como, por ejemplo, el indenilo.

[0075] Un grupo “aralquilo” o “arilalquilo” comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, en el que la fracción está unida a otro grupo a través de la fracción alquilo. Un grupo aralquilo ejemplar es -alquil(C1 - C6)aril(C6 - C10), incluyendo, entre otros, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

[0076] Un grupo “heterociclilo” o “heterocíclico” es una estructura de anillo mono o bicíclico (fusionado, espiro o con puente) que tiene de 3 a 12 átomos (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos), o que tiene de 3 a 12 átomos (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 átomos), por ejemplo, de

4 a 8 átomos, en la que uno o más átomos del anillo son independientemente -C(O)-, N, NR⁴, O, S o S(O)₂, y el resto de los átomos del anillo son carbonos cuaternarios o carbonílicos. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, entre otros, epoxi, oxirani, oxetani, azetidini, aziridini, tetrahidrofurani, tetrahidropirani, tetrahidrotiofeni, pirrolidini, piperidini, piperazini, imidazolidini, tiazolidini, tiatani, ditiani, tritiani, azatiani, oxatiani, dioxolani, oxazolidini, oxazolidinoni, decahidroquinolini, piperidoni, 4-piperidoni, tiomorfolini, dimetil-morfolini y morfolini.

[0077] Tal como se usa en el presente documento, “heterociclilo” se refiere a un grupo heterociclilo unido covalentemente a otro grupo a través de un enlace.

[0078] Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, 10, 13 o 14 átomos en el anillo; que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica, que puede incluir 1, 2 o 3 anillos, y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos que son cada uno independientemente N, O o S. “Heteroarilo” también incluye multicíclicos fusionados (por ejemplo, sistemas de anillos bicíclicos, tricíclicos) en los que uno o más de los anillos fusionados no son aromáticos (independientemente de qué anillo esté adherido), siempre que al menos un anillo sea aromático y al menos un anillo contenga un átomo de anillo N, O o S.

[0079] Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen acridini, azocini, bencimidazolilo, benzofurani, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, benzotiofurani, benzotiofeni, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolini, cromanilo, cromenilo, cinolini, furani, furazani, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indoleni, indolini, indolizini, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofurani, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridini, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidini, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidini, fenantridini, fenantrolini, fenazini, fenotiazini, fenoxatiini, fenoxazini, ftalazini, piperoni, pteridini, purini, pirani, pirazini, pirazolidini, pirazolinilo, pirazolilo, piridazini, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridini, piridilo, pirimidini, pirrolini, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolini, 4H-quinolizini, quinoxalinilo, quinuclidini,

tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

[0080] Un grupo “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” comprende un grupo heteroarilo unido covalentemente a otro grupo a través de un enlace. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo comprenden un grupo alquilo C₁- C₆ y un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridilmetilo, piridiletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tiazolilmetilo, tiazoliletilo, bencimidazolilmetilo, bencimidazoliletilo, quinazolinilmetilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, benzofuranilmetilo, indoliniletilo, isoquinolinilmetilo, isoinodilmetilo, cinolinilmetilo y benzotiofeniletilo. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S adyacentes en el anillo.

[0081] Un grupo “arileno”, “heteroarileno” o “heterociclileno” es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo bivalente, respectivamente, como se define anteriormente, que está posicionado entre otros dos grupos químicos y sirve para conectarlos.

[0082] Tal como se usa en el presente documento, cuando una fracción (por ejemplo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, urea, etc.) se describe como “opcionalmente sustituida” sin indicar expresamente los sustituyentes, se quiere decir que el grupo tiene opcionalmente de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes distintos de hidrógeno.

[0083] Tal como se usa en el presente documento, el término “halógeno” o “halo” se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

[0084] El término “haloalquilo” se refiere a una cadena de alquilo en la que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por un halógeno. Los haloalquilos ejemplares son trifluorometilo, difluorometilo, fluoroclorometilo, clorometilo y fluorometilo.

[0085] El término “hidroxialquilo” se refiere a -alquilen-OH.

[0086] Tal como se usa en el presente documento, el término “sujeto”, “individuo” o “paciente”, utilizados indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos como, por ejemplo, ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas modalidades, el paciente es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir. En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer que tiene una mutación KRas G12 o G13 (por ejemplo, según se determina mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12A, una mutación KRas G13D o una mutación KRas G13C (por ejemplo, según se determina mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor(es) que sea positivo para una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12A, una mutación KRas G13D o una mutación KRas G13C (por ejemplo, identificado como positivo mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una mutación KRas G12C, una mutación KRas G12D, una mutación KRas G12S, una mutación KRas G12A, una mutación KRas G13D o una mutación KRas G13C (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal mediante el uso de un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado al gen KRas G12 o G13. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una mutación KRas G12C (y opcionalmente el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en el presente documento).

[0100] Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente pediátrico” se refiere a un paciente menor de 16 años en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término “pediátrico” puede dividirse además en varias subpoblaciones que incluyen: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); bebés (desde 1 mes hasta dos años); niños (desde dos años hasta 12 años); y adolescentes (desde 12 años hasta 21 años (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson

Textbook of Pediatrics, 15a Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Pediatría de Rudolph*, 21a edición. New York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, Primer LR. *Medicina Pediátrica*, 2da Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

[0101] Tal como se usa en el presente documento, “una cantidad eficaz” de un compuesto es una cantidad que es suficiente para modular o inhibir negativamente la actividad de la enzima SOS1.

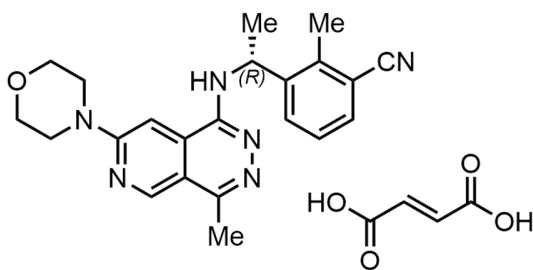
[0102] Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad que es suficiente para mejorar o de alguna manera reducir un síntoma o detener o revertir la progresión de una afección, o modular o inhibir negativamente la actividad de SOS1. Dicha cantidad puede administrarse como una dosis única o puede administrarse según un régimen mediante el cual sea eficaz.

[0103] Tal como se utiliza en el presente documento, “tratamiento” significa cualquier manera en la que se mejoran o alteran de otro modo beneficiosamente los síntomas o la patología de una afección, trastorno o enfermedad en un paciente.

[0104] Tal como se usa en el presente documento, “mejora de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica particular” se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que pueda atribuirse o asociarse a la administración de la composición.

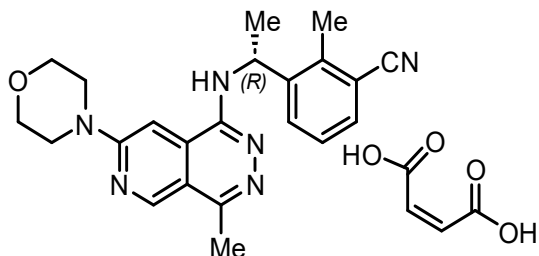
COMPUESTOS

[0105] En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula:

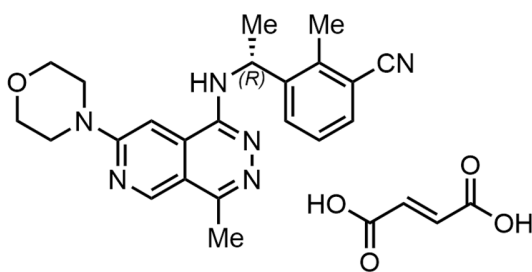


[0106] Este compuesto se conoce como sal de fumarato de MRTX-0902.

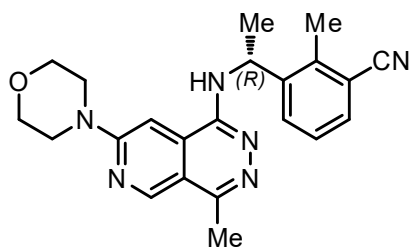
[0107] En otro aspecto de la invención, la invención proporciona una sal de maleato de MRTX-0902 que tiene la siguiente estructura:



[0108] Los compuestos proporcionados pueden formularse en composiciones farmacéuticas.



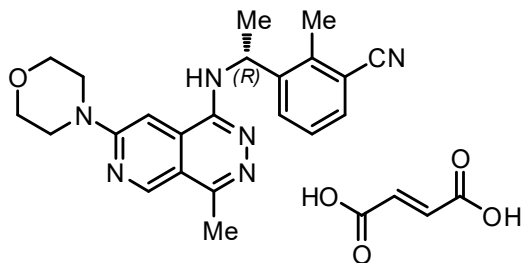
[0109] La sal fumárica de MRTX-0902, se puede preparar de la siguiente manera:



-reaccionando

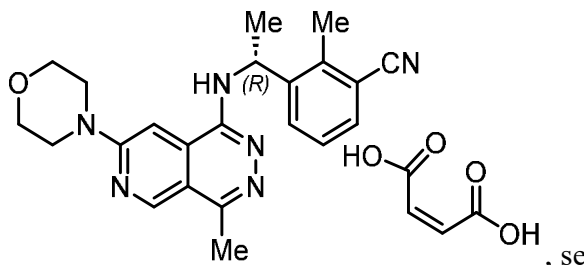
con ácido fumárico en presencia de un disolvente

para producir un compuesto con la siguiente estructura:



[0110] En una modalidad, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en dimetilacetamida (DMAc), dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF), acetonitrilo (MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-

metilpirrolidona (NMP), tolueno y un alcohol con una fórmula R-OH, en la que R es alquilo, alilo o arilo. En una modalidad preferida, el disolvente es etanol.



[0111] Una sal de maleato de MRTX-0902, puede preparar utilizando técnicas similares (por ejemplo, haciendo reaccionar MRTX-0902 con ácido maleico en presencia de un solvente).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0112] En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de SOS1 según la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención pueden formularse mediante cualquier método ampliamente conocido en la materia y pueden prepararse para administración por cualquier vía, incluyendo, entre otros, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarectal. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En ciertas otras modalidades, la administración puede ser preferiblemente por vía oral.

[0113] Las características del portador dependerán de la vía de administración. Tal como se utiliza en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” significa un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico como, por ejemplo, una célula, un cultivo celular, un tejido o un organismo, y que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica de los principios activos. Así, las composiciones según la invención pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, rellenos, sales, tampones, estabilizadores, solubilizantes y otros materiales ampliamente conocidos en la materia. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

[0114] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos o nulos. Los ejemplos de dichas sales incluyen, entre otros, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fumárico y ácido poligalacturónico. Los compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la materia, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de fórmula $--NR^+Z^-$, en el que R es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, $--O-$ alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como, por ejemplo, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benciloato y difenilacetato).

[0115] El compuesto activo se incluye en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz sin causar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis del compuesto activo para todas las condiciones mencionadas anteriormente está en el rango de aproximadamente 0,01 a 300 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Una dosis tópica típica variará entre 0,01 y 3 % peso/peso en un portador adecuado. El rango de dosificación eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables se puede calcular en función del peso del compuesto original que se va a administrar. Si el derivado exhibe actividad por sí mismo, la dosis eficaz se puede estimar como se indicó anteriormente utilizando el peso del derivado o por otros medios conocidos por los expertos en la materia.

[0116] Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención pueden usarse en los métodos descritos en el presente documento.

MÉTODOS DE USO

[0117] En otro aspecto más, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de SOS1 en una célula, que comprenden poner en contacto la célula en la que se desea la inhibición de la actividad de SOS1 in vitro con una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0118] Las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles para inhibir la actividad de SOS1 en una célula. En una modalidad, una célula en la que se desea la inhibición de la actividad de SOS1 se pone en contacto in vivo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado para modular negativamente la actividad de SOS1. En otras modalidades, se puede utilizar una cantidad terapéuticamente eficaz de sal farmacéuticamente aceptable o composiciones farmacéuticas que contengan los compuestos proporcionados. En una modalidad, la célula alberga una mutación activadora en un miembro de la familia Ras como, por ejemplo, KRas, HRas o NRas. En una modalidad, la célula tiene una actividad aberrante de SOS1. En una modalidad, la actividad aberrante de SOS1 es el resultado de una mutación activadora de SOS1. En una modalidad, la mutación activadora de SOS1 es una mutación N233S o N233Y. En una modalidad, la célula tiene una actividad aberrante de NF-1 o NF-2. En una modalidad, la actividad aberrante de NF-1 o NF-2 es el resultado de una mutación activadora de NF-1 o NF-2.

[0119] Al modular negativamente la actividad de SOS1, los métodos están diseñados para bloquear la interacción entre SOS1 y el miembro de la familia Ras y aumentar la carga de GTP de las proteínas RAS, disminuyendo o inhibiendo de ese modo el intercambio de nucleótidos de GTP y bloqueando al miembro de la familia Ras en la forma inactiva unida a GDP, lo que da como resultado la inhibición de la señalización mediada por Ras aguas abajo. Las células pueden ponerse en contacto en una dosis única o en dosis múltiples de acuerdo con un régimen de tratamiento particular para lograr la modulación negativa deseada de SOS1.

[0120] En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar el cáncer que comprenden administrar a un paciente que tiene cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una

modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a la familia Ras. En una modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a SOS-1. En una modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a NF-1/NF-2.

[0121] Las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres, incluyendo tumores como, por ejemplo, el de próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Más particularmente, los cánceres que pueden tratarse mediante las composiciones y métodos de la invención incluyen, entre otros, tipos de tumores como, por ejemplo, carcinomas y sarcomas astrocíticos, de mama, de cuello uterino, colorrectales, endometriales, esofágicos, gástricos, de cabeza y cuello, hepatocelulares, laríngeos, de pulmón, orales, de ovario, de próstata y de tiroides. Más específicamente, estos compuestos se pueden utilizar para tratar: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas indiferenciadas, de células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Tracto biliar: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;

Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma de endometrio), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide [rhabdomyosarcoma embrionario], trompas de Falopio (carcinoma); Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); piel: melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular, sarcoma de Kaposi, lunares, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas suprarrenales: neuroblastoma. En determinadas modalidades, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

[0122] En una modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a la familia Ras como, por ejemplo, un cáncer asociado a KRas, NRas o HRas. En ciertas modalidades, el cáncer asociado a la familia Ras es cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer de páncreas. En una modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a SOS1. En ciertas modalidades, el cáncer asociado a SOS1 es adenocarcinoma de pulmón, rhabdomyosarcoma embrionario, tumor de células de Sertoli en los testículos y tumores de células granulares de la piel. En una modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a NF-1.

[0123] La concentración y vía de administración al paciente variará dependiendo del cáncer a tratar. Los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y sales, también pueden coadministrarse con otros compuestos antineoplásicos, por ejemplo, quimioterapia, o usarse en

combinación con otros tratamientos como, por ejemplo, radiación o intervención quirúrgica, ya sea como adyuvante antes de la cirugía o después de la operación.

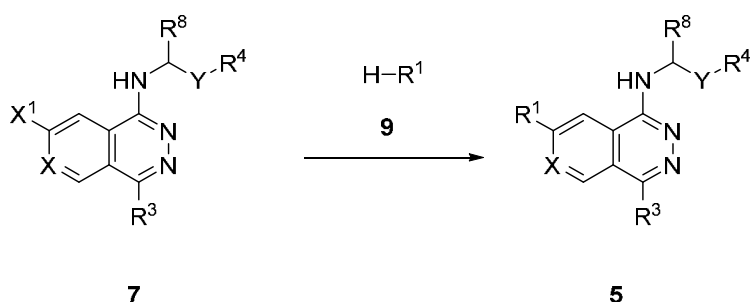
ESQUEMA GENERAL DE REACCIÓN, INTERMEDIOS Y EJEMPLOS

ESQUEMAS GENERALES DE REACCIÓN

[0124] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse utilizando reactivos e intermedios disponibles comercialmente en los métodos sintéticos y esquemas de reacción descritos en el presente documento, o pueden prepararse utilizando otros reactivos y métodos convencionales ampliamente conocidos por los expertos en la materia.

[0125] Por ejemplo, los intermedios para preparar los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción General III:

Esquema General de Reacción III



[0126] En este Esquema de Reacción General III, Compuesto **7** puede sufrir una reacción catalizada por un metal o una sustitución nucleofílica con un compañero de acoplamiento como, por ejemplo, un alcohol o una amina, H-R¹ **9** en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de cesio, para formar el compuesto base **5**.

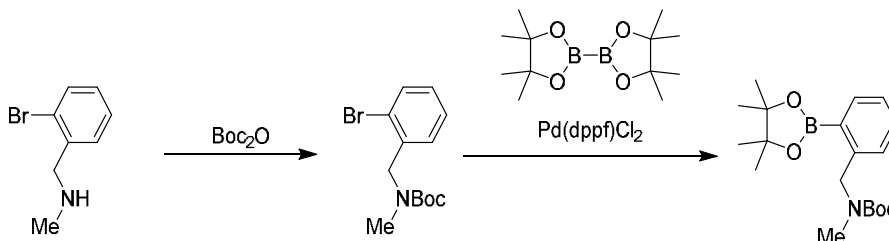
[0127] En este Esquema de Reacción General III,

[0128] R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1 - C6, alcoxi, -N(R⁶)₂, -NR⁶C(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -SO₂alquilo, -SO₂NR⁶alquilo, cicloalquilo, -Q-heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que el cicloalquilo, el heterociclilo, el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R² o L-R2;

- [0129] cada Q es independientemente un enlace, O o NR^6 ;
- [0130] X es N o CR^7 ;
- [0131] cada R^2 es independientemente alquilo C1-C3, oxo (es decir, $\text{C}=\text{O}$), hidroxilo, halógeno, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{SO}_2$ alquilo, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ alquilo C1 - C3, $-\text{C}(\text{O})$ cicloalquilo, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C1-C3, $-\text{C}(\text{O})$ heterociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, el heterociclilo, el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^{11} ;
- [0132] R^3 es hidrógeno, alquilo C1 - C6, alcoxi, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{LN}(\text{R}^{10})_2$, cicloalquilo, haloalquilo o heterociclilo, en el que el alquilo C1 - C6, el cicloalquilo y el heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;
- [0133] Y es un enlace o heteroarileno;
- [0134] R^4 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ;
- [0135] cada R^5 es independientemente hidroxilo, halógeno, ciano, hidroxialquilo, alcoxi, alquilo C1 - C3, haloalquilo, haloalquilo-OH, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{LN}(\text{R}^6)_2$ o $-\text{SO}_2$ alquilo;
- [0136] L es alquilenos C1 - C3;
- [0137] cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C1 - C3, haloalquilo o cicloalquilo;
- [0138] R^7 es hidrógeno, ciano o alcoxi;
- [0139] R^8 es alquilo C1 - C2 o haloalquilo C1 - C2;
- [0140] cada R^9 es independientemente hidroxilo, halógeno, amino, ciano, alcoxi o alquilo C1 - C3;
- [0141] cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo C1 - C3 o cicloalquilo;
- [0142] cada R^{11} es independientemente alquilo C1 - C3, halógeno o haloalquilo; y
- [0143] R^{12} es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C3.

[0144] Los siguientes intermedios pueden usarse para preparar compuestos de la presente invención.

INTERMEDIO A



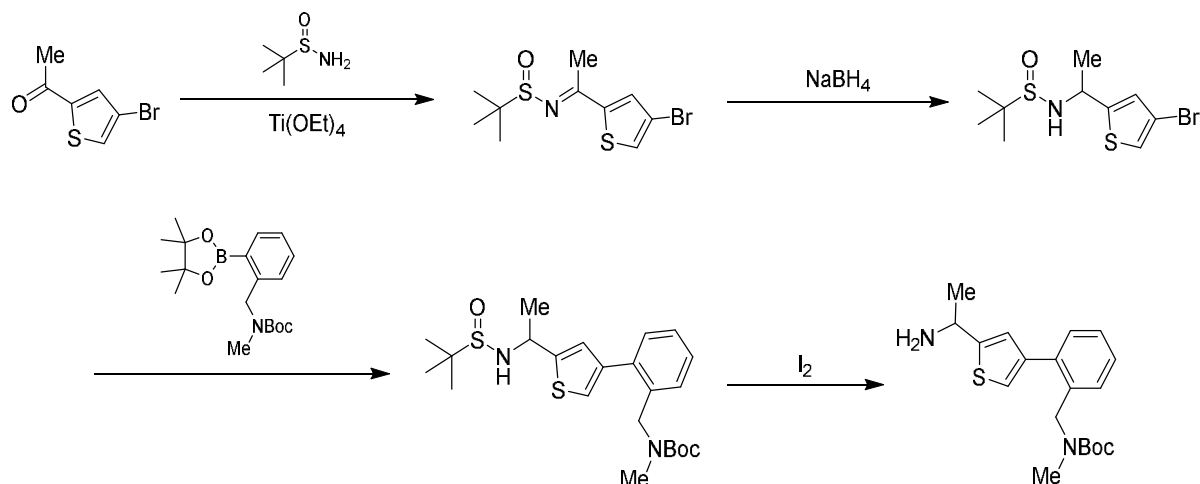
[0145] Paso A: A una mezcla de 1-(2-bromofenil)-*N*-metilmetanamina (6,50 g, 32,5 mmol, 1 *eqv.*) en THF (70,0 ml) se añadió Boc_2O (7,80 g, 35,7 mmol, 8,21 ml, 1,10 *eqv.*) gota a gota a 25 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró directamente *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 10/1) para obtener (2-bromobencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (7,50 g, 25,0 mmol, rendimiento del 76,9 %) como un aceite incoloro.

[0146] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 4,61 - 4,42 (m, 2H), 2,94 - 2,78 (m, 3H), 1,60 - 1,33 (m, 9H).

[0147] Paso B: Una mezcla de (2-bromobencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (7,00 g, 23,3 mmol, 1,00 *eqv.*), bis(pinacolato)diboro (8,88 g, 35,0 mmol, 1,50 *eqv.*), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,71 g, 2,33 mmol, 0,10 *eqv.*) y acetato de potasio (5,72 g, 58,3 mmol, 2,50 *eqv.*) en dioxano (80,0 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para obtener metil(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)carbamato de *tert*-butilo (8,00 g, 23,0 mmol, rendimiento del 98,8 %) como un aceite incoloro.

[0148] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 4,85 - 4,63 (m, 2H), 2,92 - 2,73 (m 3H), 1,54 - 1,41 (m, 9H), 1,35 (s, 12H).

INTERMEDIO B



[0149] Paso A: A una solución de 1-(4-bromotiofen-2-il)etan-1-ona (4,00 g, 19,5 mmol, 1,10 *eqv.*) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (2,15 g, 17,7 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (56,0 ml) se añadió $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8,09 g, 35,5 mmol, 7,35 ml, 2,00 *eqv.*). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (15,0 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se filtró la suspensión y se concentró el filtrado *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 (10 ml), se filtró y la torta de filtración se recolectó y se secó *in vacuo* para obtener *N*-(1-(4-bromotiofen-2-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,00 g, 9,73 mmol, rendimiento del 54,9 %) como un sólido amarillo.

[0150] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H).

[0151] Paso B: A una solución de *N*-(1-(4-bromotiofen-2-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,70 g, 12,0 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (40,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (1,36 g, 36,0 mmol, 3,00 *eqv.*) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 25 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en hielo y agua (15,0 ml) y se agitó durante 5 minutos a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener *N*-(1-(4-bromotiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,60 g, 9,51 mmol, rendimiento del 79,3 %, pureza del 82,0 %) como un aceite amarillo.

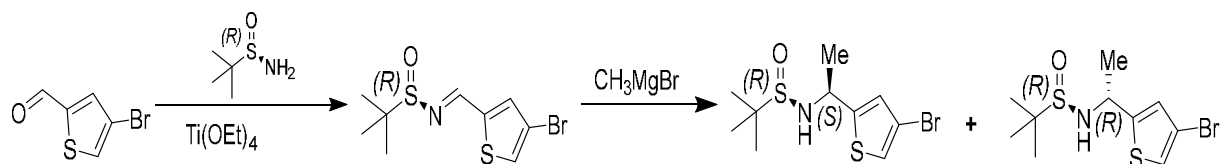
[0152] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (s, 1H), 6,98 - 6,96 (s, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 3,55 (br d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,24 (s, 9H).

[0153] Paso C: A una solución de *N*-(1-(4-bromotiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,00 g, 9,67 mmol, 1,00 *eqv.*) y metil(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)carbamato de *tert*-butilo (5,04 g, 14,5 mmol, 1,50 *eqv.*) en dioxano (35,0 ml) y agua (8,00 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,12 g, 967 μmol , 0,10 *eqv.*) y carbonato de cesio (9,45 g, 29,01 mmol, 3,00 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para obtener (2-(5-(1-((*tert*-butilsulfinil)amino)etil)tiofen-3-il)bencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,40 g, 3,11 mmol, rendimiento del 32,1 %) como un aceite amarillo. LCMS $[\text{M}+1]$: 451,2.

[0154] Paso D: A una solución de (2-(5-(1-((*tert*-butilsulfinil)amino)etil)tiofen-3-il)bencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,40 g, 4,88 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (15,0 ml) y agua (5,00 ml) se añadió yodo (232 mg, 1,46 mmol, 295 μl , 0,30 *eqv.*). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos. El residuo se vertió en una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (30,0 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15,0 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener (2-(5-(1-aminoetil)tiofen-3-il)bencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,20 g, bruto) como un aceite amarillo.

[0155] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (br s, 1H), 4,49 (br d, $J = 19,2$ Hz, 2H), 4,40 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,72 (br d, $J = 19,2$ Hz, 3H), 1,53 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,51 - 1,40 (m, 9H).

INTERMEDIOS C Y D



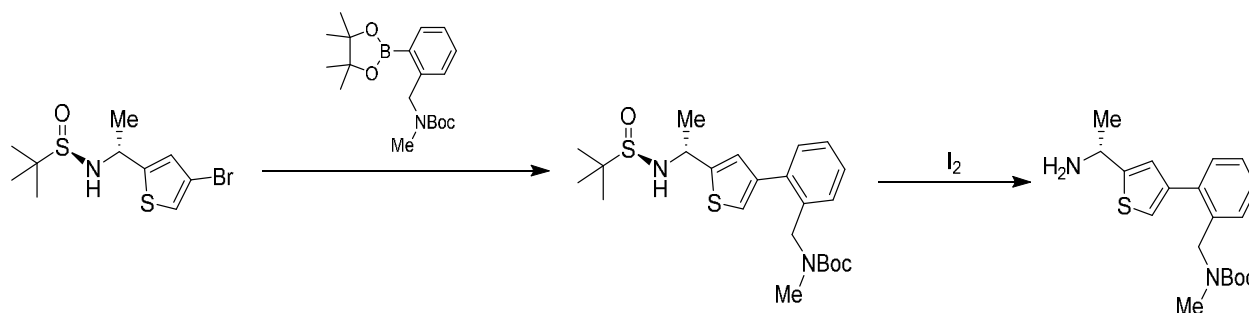
[0156] Paso A: A una solución de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído (20,0 g, 104 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (12,1 g, 99,5 mmol, 0,95 *eqv.*) en THF (200 ml) se añadió etóxido de titanio (IV) (47,8 g, 209 mmol, 43,4 ml, 2,00 *eqv.*). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla se vertió en agua (20,0 ml) y se agitó durante 5 minutos para obtener una suspensión. Se filtró la suspensión y se concentró el licor filtrado *in vacuo* para obtener (*R,E*)-*N*-((4-bromotiofen-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (20,0 g, bruto) como un aceite amarillo. LCMS [M+1]: 295,8.

[0157] Paso B: A una solución de (*R,E*)-*N*-((4-bromotiofen-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (600 mg, 2,04 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (200 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3,00 M, 2,04 ml, 3,00 *eqv.*) gota a gota a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3,00 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3,00 ml × 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3,00 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener (*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-bromotiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (primer eluyente, intermedio C) (120 mg, rendimiento del 19,0 %) como un aceite amarillo y (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-bromotiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2^a elución, Intermedio D) (150 mg, 483 μmol, rendimiento del 23,7 %) como un aceite amarillo.

[0158] Intermedio C: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 3,51 (br d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H).

[0159] Intermedio D: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 3,39 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = (6,8 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H).

INTERMEDIO E



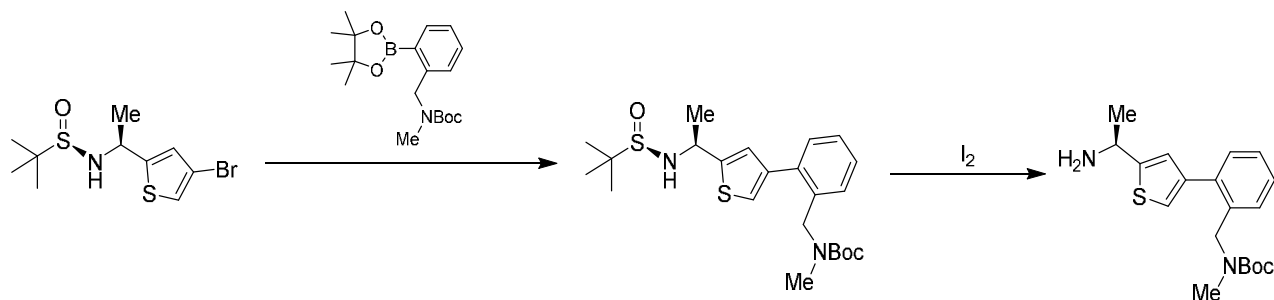
[0160] Paso A: A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-bromotiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (150 mg, 483 μ mol, 1,00 *eqv.*) y metil(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)carbamato de *tert*-butilo (168 mg, 483 μ mol, 1,00 *eqv.*) en dioxano (1,00 ml) y agua (0,20 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (55,9 mg, 48,3 μ mol, 0,10 *eqv.*) y carbonato de cesio (473 mg, 1,45 mmol, 3,00 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, luego hasta 25 °C y se concentró *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener (2-(5-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)etil)tiofen-3-il)bencil(metil)carbamato de *tert*-butilo (120 mg, 266 μ mol, rendimiento del 55,1 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] = 451,1.

[0161] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (br s, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,48 (br d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 3,44 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,73 (br d, *J* = 12,8 Hz, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

[0162] Paso B: A una solución de (2-(5-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)etil)tiofen-3-il)bencil(metil)carbamato de *tert*-butilo (120 mg, 266 μ mol, 1,00 *eqv.*) en THF (1,00 ml) y agua (0,20 ml) se añadió yodo (20,3 mg, 79,9 μ mol, 16,1 μ l, 0,30 *eqv.*) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se vertió en una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (2,00 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3,00 ml $\times$ 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3,00 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; fase móvil: [agua(0,1%TFA)-ACN]; B%: 28 % - 38 %) para obtener (*R*)-(2-(5-(1-aminoetil)tiofen-3-il)bencil(metil)carbamato de *tert*-butilo (40,0 mg, 113 μ mol, rendimiento del 42,3 %, pureza del 97,5 %) como un aceite blanco.

[0163] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 - 7,23 (m, 6H), 4,84 - 4,79 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,51 - 1,36 (m, 9H).

INTERMEDIO F



[0164] Paso A: A una solución de (*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-bromotiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (100 mg, 322 μmol , 1,00 *eqv.*) y metil(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)carbamato de *tert*-butilo (112 mg, 322 μmol , 1,00 *eqv.*) en dioxano (1,00 ml) y agua (0,20 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37,2 mg, 32,2 μmol , 0,10 *eqv.*) y carbonato de cesio (315 mg, 967 μmol , 3,00 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, luego se enfrió a 25 °C y se concentró *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener (2-(5-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)etil)tiofen-3-il)bencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 266 μmol , rendimiento del 68,9 %) como un aceite amarillo. LCMS $[\text{M}+1] = 451,1$.

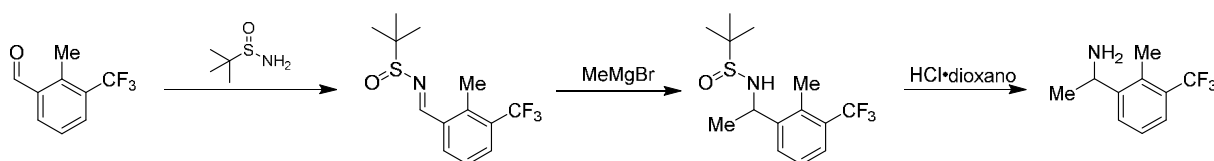
[0165] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,03 (br s, 1H), 4,90 - 4,83 (m, 1H), 4,55 - 4,41 (m, 2H), 3,71 - 3,55 (m, 1H), 2,80 - 2,65 (m, 3H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 9H), 1,26 (s, 9H).

[0166] Paso B: A una solución de (2-(5-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)etil)tiofen-3-il)bencil) de *tert*-butilo (100 mg, 266 μmol , 1,00 *eqv.*) en THF (1,00 ml) y agua (0,20 ml) se añadió yodo (16,9 mg, 66,6 μmol , 13,4 μl , 0,30 *eqv.*). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora, luego se enfrió a 25 °C y se vertió en una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (2,00 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3,00 ml $\times$ 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3,00 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo

se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua(0,1%TFA)-ACN]; B%: 24%-54%) para obtener (*S*)-(2-(5-(1-aminoetil)tiofen-3-il)bencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (45,0 mg, 97,7 μmol, rendimiento del 44,0 %, sal TFA) como un aceite blanco. LCMS [M+1] = 347,2.

[0167] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 5H), 4,82 - 4,80 (br s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,50 - 1,35 (m, 9H).

INTERMEDIO G



[0168] Paso A: A una solución de 2-metil-3-(trifluorometil)benzaldehído (300 mg, 1,59 mmol, 1,00 *eqv.*) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (213 mg, 1,75 mmol, 1,10 *eqv.*) en THF (5,00 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (727 mg, 3,19 mmol, 661 μl, 2,00 *eqv.*). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (2,00 ml) y se agitó durante 5 minutos para obtener una suspensión. La suspensión se filtró y concentró al vacío para obtener 2-metil-*N*-(2-metil-3-(trifluorometil)bencilideno)propano-2-sulfinamida (360 mg, 1,24 mmol, rendimiento del 77,5 %) como un sólido blanco.

[0169] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,98 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,70 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H).

[0170] Paso B: A una solución de 2-metil-*N*-(2-metil-3-(trifluorometil)bencilideno)propano-2-sulfinamida (185 mg, 635 μmol, 1,00 *eqv.*) en THF (5,00 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (227 mg, 3,00 M, 635 μl, 3,00 *eqv.*) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas y luego se trató con una solución saturada de cloruro de amonio (10,0 ml) lentamente. Se separaron la capa orgánica y la fase acuosa y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5,00 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para obtener 2-metil-*N*-(1-(2-metil-3-

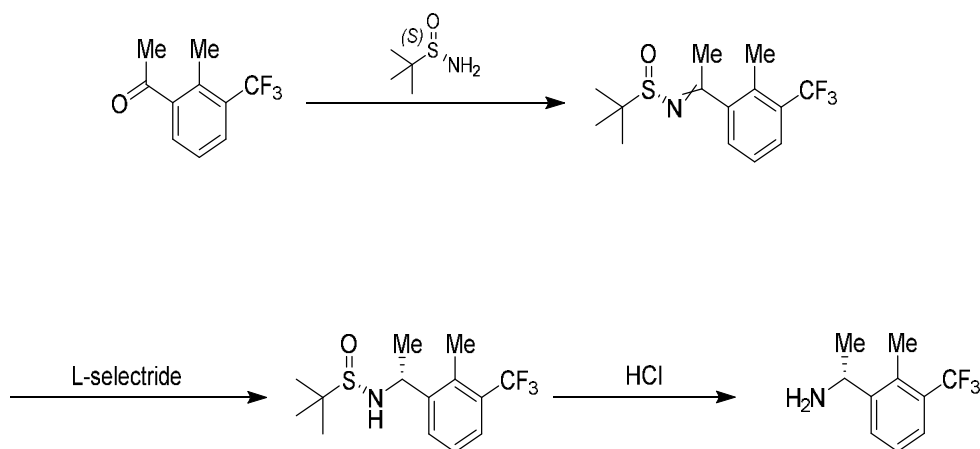
(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (150 mg, 488,0 μmol , rendimiento del 76,8 %) como un sólido amarillo.

[0171] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,65 - 7,54 (m, 4H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 5,00 - 4,87 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 1,54 - 1,50 (m, 6H), 1,26 - 1,24 (m, 9H), 1,22 (s, 9H).

[0172] Paso C: A una solución de 2-metil-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (150 mg, 488,0 μmol , 1,00 *eqv.*) en HCl (4,0 M en dioxano, 1,00 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se concentró *in vacuo* para obtener 1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (45,0 mg, rendimiento del 38,5 %) como un sólido rojo. LCMS $[\text{M}+1] = 204,3$.

[0173] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 2,52 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

INTERMEDIO H



[0174] Paso A: A una solución de 1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (8,00 g, 39,6 mmol, 1,00 *eqv.*) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,28 g, 43,5 mmol, 1,10 *eqv.*) en THF (80,0 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (18,1 g, 79,1 mmol, 16,4 ml, 2,00 *eqv.*). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se vertió en hielo y agua (p/p = 1/1) (80,0 ml) y se agitó durante 15 minutos para obtener una suspensión. La suspensión se filtró, el filtrado se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 3/1) para obtener (*S*)-2-metil-*N*-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etiliden)propano-2-sulfinamida (8,00 g, 26,2 mmol, rendimiento del 66,2 %) como un aceite amarillo. LCMS [$\text{M}+1$]: 306,2.

[0175] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (br t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,46 (br t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,54 ($J = 6,8$ Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,40 (br d, $J = 16,0$ Hz, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,24 (br d, $J = 12,4$ Hz, 9H).

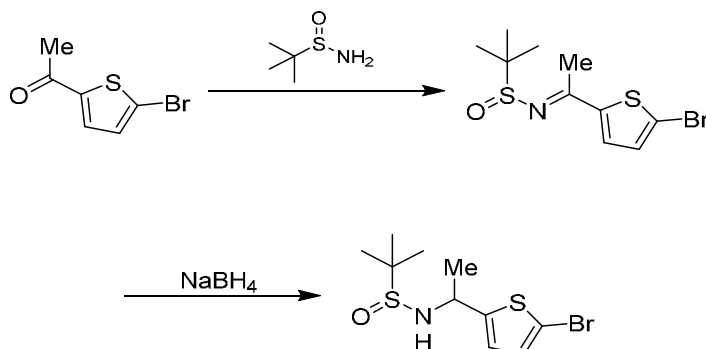
[0176] Paso B: A una solución de (*S*)-2-metil-*N*-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etiliden)propano-2-sulfinamida (8,00 g, 26,2 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (80,0 ml) se añadió *L*-selectride (7,47 g, 39,3 mmol, 8,59 ml, 1,50 *eqv.*) gota a gota a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió agua gota a gota a la mezcla de reacción (10,0 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 3/1) para obtener (*S*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (3,50 g, 11,4 mmol, rendimiento del 43,5 %) como un aceite amarillo. LCMS [$\text{M}+1$]: 308,0.

[0177] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 2,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,54 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,20 (s, 9H).

[0178] Paso C: Una solución de (*S*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (1,30 g, 4,23 mmol, 1,00 *eqv.*) en HCl (4 M en dioxano, 15,0 ml) se agitó a 25°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se secó *in vacuo* para obtener (*R*)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (700 mg, 2,89 mmol, 68,4 % de rendimiento, 99,1 % de pureza, clorhidrato) como un sólido blanco. LCMS [$\text{M}+\text{H}$]: 204,0.

[0179] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 2,52 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

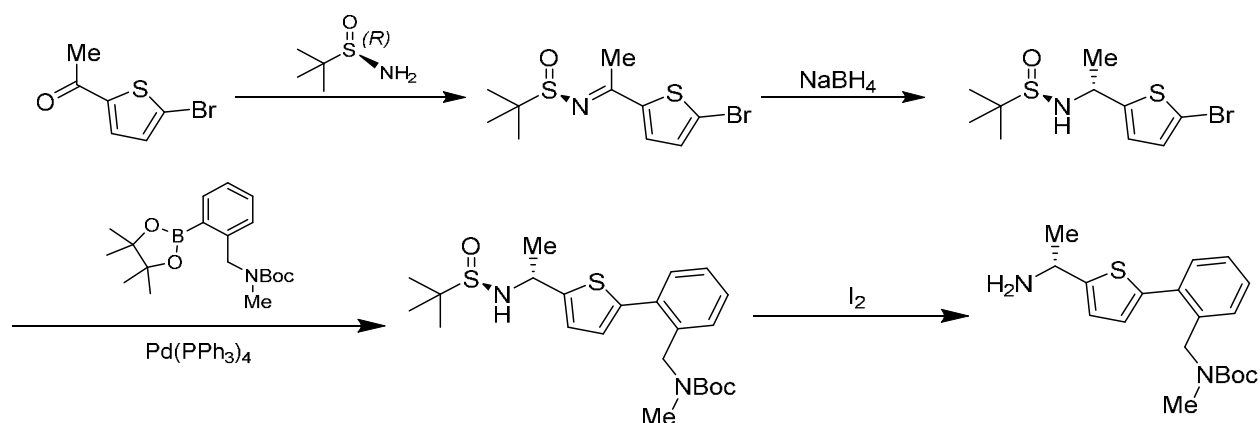
INTERMEDIO I



[0180] Paso A: A una solución de 1-(5-bromotiofen-2-il)etan-1-ona (11,0 g, 53,6 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (120 ml) se añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (8,45 g, 69,7 mmol, 1,30 *eqv.*) y etóxido de titanio(IV) (24,5 g, 107 mmol, 22,3 ml, 2,00 *eqv.*), la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se concentró *in vacuo* para obtener un residuo, el residuo se diluyó con agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml), se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener *N*-(1-(5-bromotiofen-2-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (16,0 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS [M+1]: 308,0.

[0181] Paso B: A una solución de *N*-(1-(5-bromotiofen-2-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (16,0 g, 51,9 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (150 ml) se añadió borohidruro de sodio (3,93 g, 104 mmol, 2,00 *eqv.*) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20,0 ml), luego la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 2/1) para obtener *N*-(1-(5-bromotiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (12,0 g, 38,7 mmol, rendimiento del 74,5 %) como un aceite amarillo. LCMS [M+1]: 309,9.

INTERMEDIO J



[0182] Paso A: A una solución de 1-(5-bromotiofen-2-il)etan-1-ona (10,0 g, 48,8 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7,68 g, 63,4 mmol, 1,30 *eqv.*) en THF (120 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (22,3 g, 97,5 mmol, 20,2 ml, 2,00 *eqv.*), la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (200 ml) y acetato de etilo (100 ml) para obtener una suspensión, la suspensión se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener (*R, E*)-*N*-(1-(5-bromotiofen-2-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13,0 g, bruto) como un aceite marrón. LCMS [*M*+1]: 308,2.

[0183] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,23 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

[0184] Paso B: A una solución de (*R, E*)-*N*-(1-(5-bromotiofen-2-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13,0 g, 42,2 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (150 ml) se añadió borohidruro de sodio (4,79 g, 127 mmol, 3,00 *eqv.*) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota a la mezcla una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20,0 ml) y se diluyó con agua (200 ml), la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3) las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 2/1) para obtener (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-bromotiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6,00 g, 17,4 mmol, rendimiento del 41,3 %, pureza del 90,0 %) como un sólido marrón. LCMS [*M*+1]: 309,9.

[0185] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 3,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

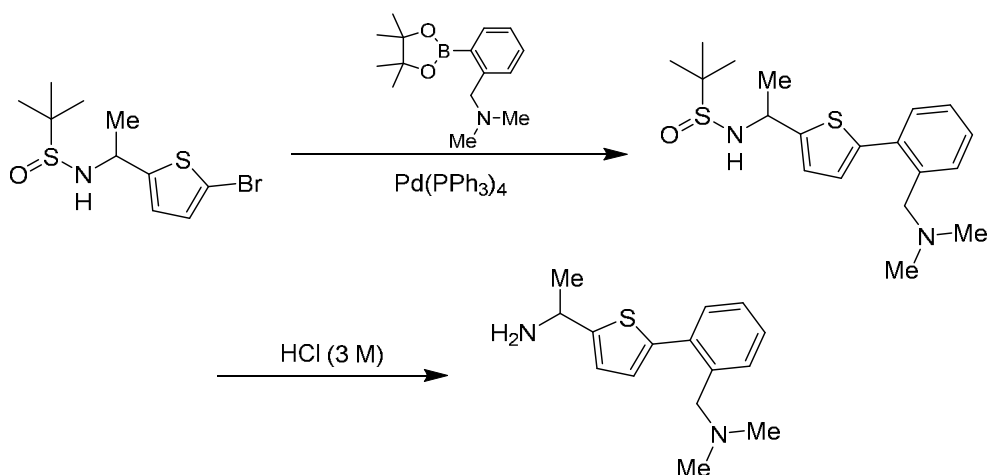
[0186] Paso C: A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-bromotiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,00 g, 6,45 mmol, 1,00 *eqv.*) y metil(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)carbamato de *tert*-butilo (2,69 g, 7,74 mmol, 1,20 *eqv.*) en dioxano (20,0 ml) y agua (2,00 ml) se añadió carbonato de cesio (6,30 g, 19,3 mmol, 3,00 *eqv.*) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (745 mg, 645 μmol , 0,10 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 1/1) para obtener (2-(5-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)etil)tiofen-2-il)bencil)(metil)(carbamato) de *tert*-butilo (2,60 g, 5,19 mmol, rendimiento del 80,6 %, pureza del 90,0 %) como un aceite amarillo. LCMS [$\text{M}+1$]: 451,4.

[0187] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,95 - 4,79 (m, 1H), 4,67 - 4,44 (m, 2H), 3,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,93 - 2,56 (m, 3H), 1,64 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,56 - 1,36 (m, 9H), 1,26 (s, 9H).

[0188] Paso D: A una solución de (2-(5-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)etil)tiofen-2-il)bencil) de *tert*-butilo (2,60 g, 5,77 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (20,0 ml) y agua (4,00 ml) se añadió yodo (439 mg, 1,73 mmol, 349 μl , 0,30 *eqv.*), la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para obtener (*R*)-(2-(5-(1-aminoetil)tiofen-2-il)bencil)(metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (1,50 g, 3,68 mmol, rendimiento del 63,8 %, pureza del 85,0 %) como un aceite amarillo. LCMS [$2\text{M}+1$]: 693,3.

[0189] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,48 (m, 3H), 4,04 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,57 - 1,33 (m, 9H).

INTERMEDIO K



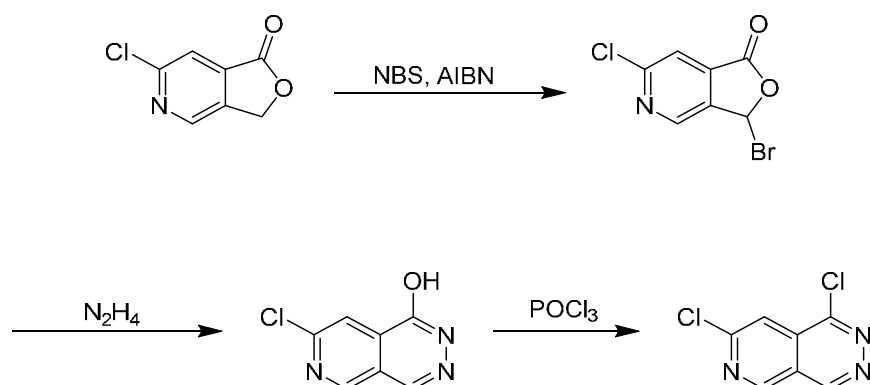
[0190] Paso A: A una solución de *N*-(1-(5-bromotiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,50 g, 1,61 mmol, 1,00 *eqv.*) y *N,N*-dimetil-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (505 mg, 1,93 mmol, 1,20 *eqv.*) en dioxano (5,00 ml) y agua (0,50 ml) se añadió carbonato de cesio (1,58 g, 4,83 mmol, 3,00 *eqv.*) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (186 mg, 161 μmol , 0,10 *eqv.*), luego se desgasifica y se purga con nitrógeno 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 0/1) para obtener *N*-(1-(5-(2-((dimetilamino)metil)fenil)tiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (450 mg, 1,15 mmol, rendimiento del 71,3 %, pureza del 93,0 %) como un aceite marrón. LCMS $[\text{M}+1]$: 365,2.

[0191] Paso B: A una solución de *N*-(1-(5-(2-((dimetilamino)metil)fenil)tiofen-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (410 mg, 1,12 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (4,00 ml) se añadió ácido clorhídrico (3,00 M, 375 μl , 1,00 *eqv.*), la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (50,0 ml) y

se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a diclorometano/metanol = 10/1) para obtener 1-(5-(2-((dimetilamino)metil)fenil)tiofen-2-il)etanamina (200 mg, 691 μmol , rendimiento del 61,5 %, pureza del 90,0 %) como un aceite amarillo.

[0192] RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO L



[0193] Paso A: A una solución de 6-clorofuro[3,4-*c*]piridin-1(3H)-ona (1,50 g, 8,85 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetracloruro de carbono (10,0 ml) se añadió AIBN (145 mg, 884 μmol , 0,10 *eqv.*) y NBS (1,42 g, 7,96 mmol, 0,9 *eqv.*). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para obtener 3-bromo-6-clorofuro[3,4-*c*]piridin-1(3H)-ona (1,20 g, 4,83 mmol, rendimiento del 54,6 %) como un aceite amarillo. LCMS $[\text{M}+3]$: 249,8.

[0194] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,84 - 8,80 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

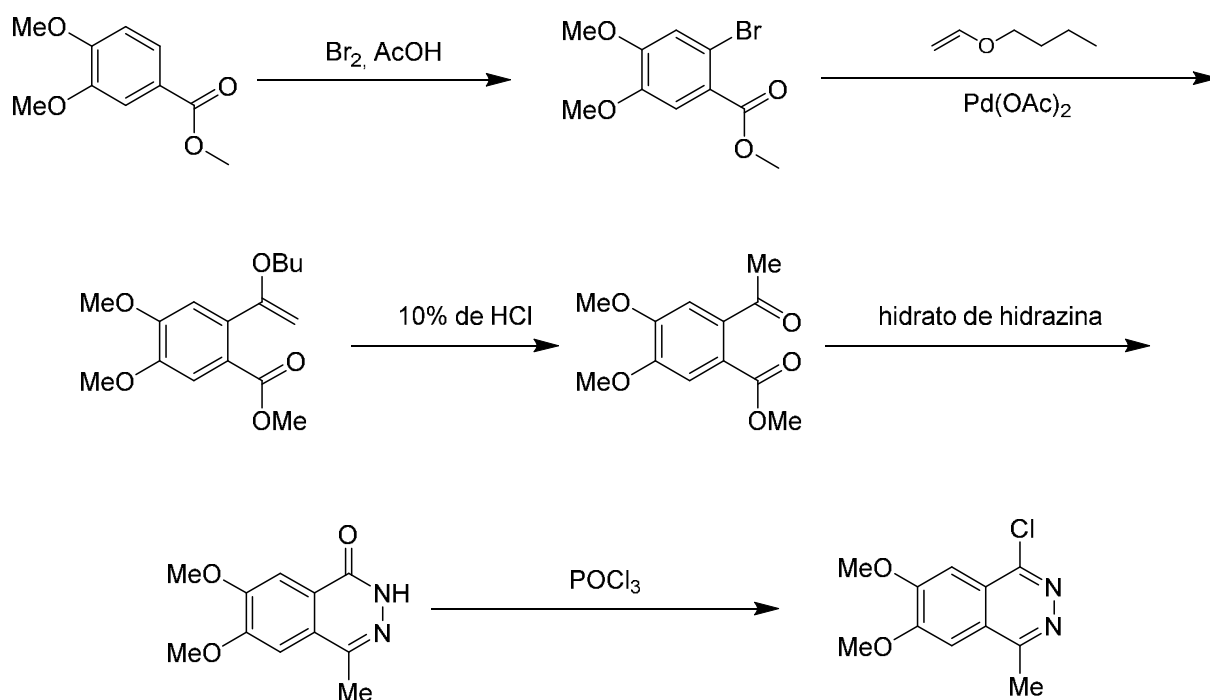
[0195] Paso B: A una solución de 3-bromo-6-clorofuro[3,4-*c*]piridin-1(3H)-ona (1,20 g, 4,83 mmol, 1,00 *eqv.*) en etanol (20,0 ml) se añadió hidrato de hidrazina (370 mg, 7,24 mmol, 359 μl , 1,50 *eqv.*) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La reacción se

enfrió a 25 °C y se vertió en hielo y agua (1,00 ml) para obtener una suspensión. La suspensión se filtró y la torta de filtración se recolectó y secó al vacío para obtener 7-cloropirido[3,4-*d*]piridazin-1-ol (800 mg, 4,41 mmol, rendimiento del 91,2 %) como un sólido amarillo. LCMS $[M+1]^+$: 182,0.

[0196] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,08 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

[0197] Paso C: A una solución de 7-cloropirido[3,4-*d*]piridazin-1-ol (78,0 mg, 430 μmol , 1,00 *eqv.*) en acetonitrilo (2,00 ml) se añadió oxiclورو de fósforo(V) (231 mg, 1,50 mmol, 139 μl , 3,50 *eqv.*) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a 25 °C, se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2,00 ml) y se agitó durante 5 minutos a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3,00 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2,00 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener 1,7-dicloropirido[3,4-*d*]piridazina (65,0 mg, bruto) como un sólido rojo. LCMS $[M+1]$: 199,8.

INTERMEDIO M



[0198] Paso A: A una mezcla de 3,4-dimetoxibenzoato de metilo (10,0 g, 51,0 mmol, 1,00 *eqv.*) en ácido acético (50,0 ml) se añadió bromo (8,96 g, 56,1 mmol, 2,89 ml, 1,10 *eqv.*) en ácido acético (50,0 ml) a 0 °C durante 1,5 horas. Luego, la mezcla se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. Luego de finalizar, la reacción se inactivó vertiéndola en agua (700 ml) y se agitó durante 30 minutos, luego se detuvo la agitación y la mezcla se filtró después de 1 hora de reposo. El sólido recolectado se lavó con agua (100 ml) y se lavó con una solución acuosa de sulfito de sodio (100 ml). El sólido se secó parcialmente, se disolvió en metanol caliente (300 ml) y la solución resultante se enfrió. La solución metanólica fría se trató con agua (200 ml) para obtener una suspensión, la suspensión se filtró, la torta de filtración se recolectó y secó *in vacuo* para obtener 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (9,00 g, 32,7 mmol, rendimiento del 64,2 %) como un polvo blanco. LCMS [M+1]: 275,3.

[0199] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,36 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

[0200] Paso B: Una mezcla de 2-bromo-4,5-dimetoxi-benzoato de metilo (6,00 g, 21,8 mmol, 1,00 *eqv.*), 1-(viniloxi)butano (10,9 g, 109 mmol, 14,0 ml, 5,00 *eqv.*), Pd(OAc)₂ (490 mg, 2,18 mmol, 0,10 *eqv.*), trifenilfosfina (1,14 g, 4,36 mmol, 0,20 *eqv.*) y trietilamina (2,65 g, 26,2 mmol, 3,64 ml, 1,20 *eqv.*) en acetonitrilo (60,0 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces, y después la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(1-butoxivinil)-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (6,00 g, bruto) como un aceite amarillo que se usó directamente en el siguiente paso.

[0201] Paso C: Una mezcla de 2-(1-butoxivinil)-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (6,00 g, 20,4 mmol, 1,00 *eqv.*) en ácido clorhídrico (10 % en agua, 61,2 g, 168 mmol, 60,0 ml, 8,23 *eqv.*) y THF (60,0 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se llevaron a pH = 7 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituroó con éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 (50,0 ml) a 20 °C durante 20 minutos para obtener una suspensión, la suspensión se filtró, la torta de filtración se recolectó y se secó al vacío para obtener 2-acetil-

4,5-dimetoxibenzoato de metilo (3,00 g, 12,6 mmol, rendimiento del 61,8 %) como un sólido blanco.

[0202] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,26 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

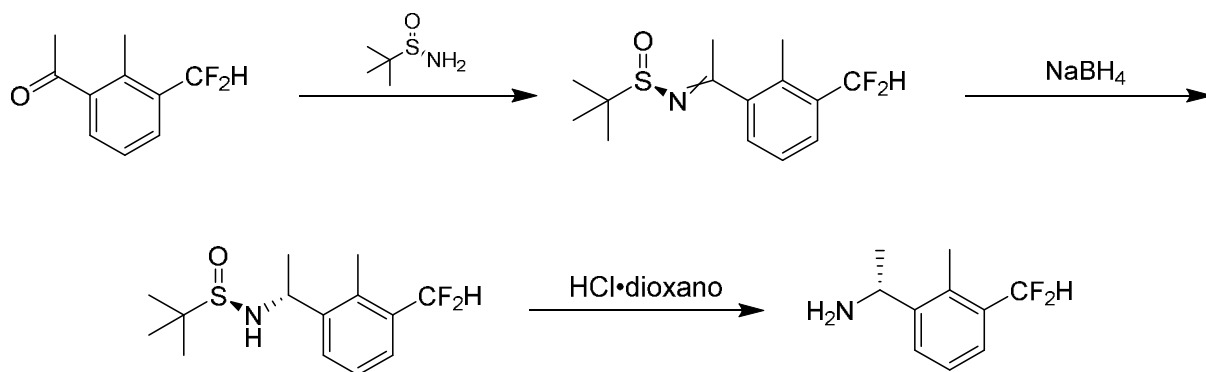
[0203] Paso D: A una solución de 2-acetil-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (3,00 g, 12,6 mmol, 1,00 eqv.) en etanol (30,0 ml) se añadió hidrato de hidrazina (2,22 g, 37,8 mmol, 2,16 ml, 3,00 eqv.) a temperatura ambiente y luego la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con acetato de etilo (50,0 ml) a 20 °C durante 20 minutos para obtener una suspensión, la suspensión se filtró, la torta de filtración se recolectó y secó al vacío para obtener 6,7-dimetoxi-4-metilftalazin-1(2H)-ona (2,00 g, 9,08 mmol, rendimiento del 72,1 %) como un sólido blanquecino. LCMS [M+1]: 221,4.

[0204] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,25 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

[0205] Paso E: Una mezcla de 6,7-dimetoxi-4-metilftalazin-1(2H)-ona (1,30 g, 5,90 mmol, 1,00 eqv.) en oxiclورو de fósforo(V) (13,0 ml) se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1-cloro-6,7-dimetoxi-4-metilftalazina (1,20 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS [M+1]: 239,0.

[0206] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,08 (s, 3H).

INTERMEDIO N



[0207] Paso A: A una solución de 1-(3-(difluorometil)-2-metilfenil)etan-1-ona (0,37 g, 1,99 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (2,27 g, 9,95 mmol, 2,06 ml, 5,00 *eqv.*) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (724 mg, 5,97 mmol, 3,00 *eqv.*). La mezcla se agitó a 75 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado 20,0 ml a 25 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo 45,0 ml (15,0 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. 20,0 ml (20,0 ml $\times$ 1), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (0~12 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener (*R,E*)-*N*-(1-(3-(difluorometil)-2-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,36 g, 1,19 mmol, rendimiento del 59,8 %, pureza del 95,0 %) como un aceite incoloro.

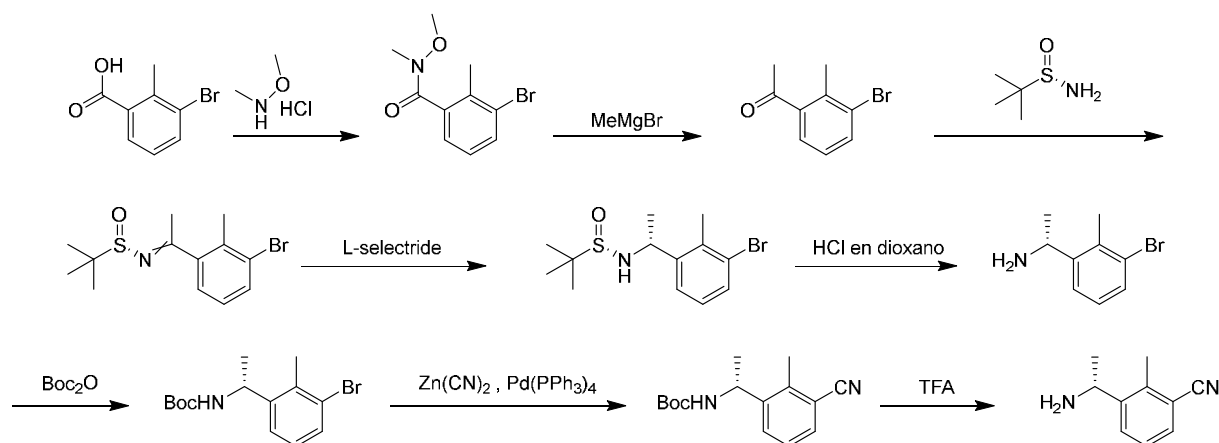
[0208] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,16 - 7,51 (m, 2H), 6,79 - 7,13 (m, 1H), 2,48 - 2,73 (m, 3H), 2,27 - 2,47 (m, 3H), 1,19 - 1,30 (m, 9H).

[0209] Paso B: A una solución de (*R,E*)-*N*-(1-(3-(difluorometil)-2-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (340 mg, 1,18 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (5,00 ml) se añadió borohidruro de sodio (89,5 mg, 2,37 mmol, 2,00 *eqv.*). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo 10,0 ml de agua a 25 °C y luego se extrajo con 30,0 ml de acetato de etilo (10,0 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml $\times$ 1), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (acetato de etilo al 0-13 %/éter de petróleo) para obtener (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-

metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (190 mg, 643 μmol , rendimiento del 54,4 %, pureza del 98,0 %) como un aceite amarillo. LCMS $[M+1]^+ = 290,1$.

[0210] Paso C: Una mezcla de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (140 mg, 484 μmol , 1,00 *eqv.*) en clorhidrato de dioxano (4,00 M, 7,00 ml, 57,9 *eqv.*) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto (*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-metilfenil)etan-1-amina (110 mg, 475 μmol , rendimiento del 98,2 %, pureza del 80,0 %) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS $[M+1]^+ = 186,0$.

INTERMEDIO O



[0211] Paso A: A una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (100 g, 465 mmol, 1,00 *eqv.*) y clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (68,6 g, 512 mmol, 1,10 *eqv.*, HCl) en DMF (1000 ml) se añadió hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido (195 g, 512 mmol, 1,10 *eqv.*) y *N,N*-diisopropiletilamina (180 g, 1,40 mol, 243 ml, 3,00 *eqv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, luego se vertió en agua (1000 ml) y se agitó durante 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1000 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml $\times$ 5), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener 3-bromo-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilbenzamida (120 g, bruto) como un aceite amarillo. LCMS $[M+1]^+ : 258,0$.

[0212] Paso B: A una solución de 3-bromo-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilbenzamida (120 g, 465 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (100 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M, 180 ml, 1,16

eqv.) a 0 °C. La mezcla se agitó entre 0 y 40 °C durante 3 horas, luego se enfrió a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico (6,0 N) (450 ml) gota a gota, y se agitó durante 2 horas entre 40 y 45 °C. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (9000 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1500 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1000 ml × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener 1-(3-bromo-2-metilfenil)etan-1-ona (90,0 g, 422 mmol, rendimiento del 90,9 %) como un aceite amarillo.

[0213] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,70 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

[0214] Paso C: A una solución de 1-(3-bromo-2-metilfenil)etan-1-ona (88,0 g, 413 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (60,1 g, 496 mmol, 1,20 *eqv.*) en THF (100 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (471 g, 2,07 mol, 428 ml, 5,00 *eqv.*) y diglima (55,4 g, 413 mmol, 59,1 ml, 1,00 *eqv.*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas, luego se vertió en agua (300 ml) y se agitó durante 15 minutos. Luego, la mezcla se filtró y concentró *in vacuo* para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 40/1) para obtener (*S*)-*N*-(1-(3-bromo-2-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (110 g, 348 mmol, rendimiento del 84,2 %) como un aceite amarillo.

[0215] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,63 (br t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,28 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,50 (br d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (br d, *J* = 17,2 Hz, 3H), 1,31 - 1,26 (m, 9H), 1,24 - 1,16 (m, 9H)

[0216] Paso D: A una solución de (*S*)-*N*-(1-(3-bromo-2-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (109 g, 345 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (1100 ml) se añadió *L*-selectride (1,0 M, 689 ml, 2,00 *eqv.*) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y luego se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1000 ml) y se agitó durante 60 minutos a 25 °C. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1000 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 2/1) para obtener un residuo. El residuo se lavó aún más con éter de petróleo para obtener (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-bromo-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-

sulfinamida (70,0 g, 220 mmol, rendimiento del 63,8 %) como un sólido blanco. LCMS $[M+1]^+$: 318,1.

[0217] Paso E: A una solución de (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-bromo-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (71,0 g, 223 mmol, 1,00 *eqv.*) en una solución de HCl/dioxano (300 ml) y MeOH (300 ml) se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró *in vacuo* para obtener un (*R*)-1-(3-bromo-2-metilfenil)etan-1-amina (55,0 g, bruto, HCl) como un sólido blanco. LCMS $[M+1]^+$: 214,1.

[0218] Paso F: A una solución de (*R*)-1-(3-bromo-2-metilfenil)etan-1-amina (55,0 g, 220 mmol, 1,00 *eqv.*, HCl) y Boc₂O (48,4 g, 222 mmol, 50,9 ml, 1,01 *eqv.*) en diclorometano (500 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (56,7 g, 439 mmol, 76,5 ml, 2,00 *eqv.*). La mezcla se agitó entre 0 y 25 °C durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 100/1) para obtener un residuo. El residuo se lavó adicionalmente con éter de petróleo para obtener (*R*)-(1-(3-bromo-2-metilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (51,0 g, 162 mmol, rendimiento del 73,9 %) como un sólido blanco. LCMS $[M-55]^+$: 258,0.

[0219] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 4,93 (br d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,41 (br s, 9H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[0220] Paso G: A una solución de (*R*)-(1-(3-bromo-2-metilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (51,0 g, 162 mmol, 1,00 *eqv.*) en DMF (540 ml) se añadió cianuro de zinc (22,9 g, 195 mmol, 12,4 ml, 1,20 *eqv.*) y Pd(PPh₃)₄ (18,8 g, 16,2 mmol, 0,10 *eqv.*). La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas, luego se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 5/1) para obtener (*R*)-(1-(3-ciano-2-metilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (37,0 g, 142,1 mmol, rendimiento del 87,6 %) como un sólido blanco. LCMS $[M-55]^+$: 205,0.

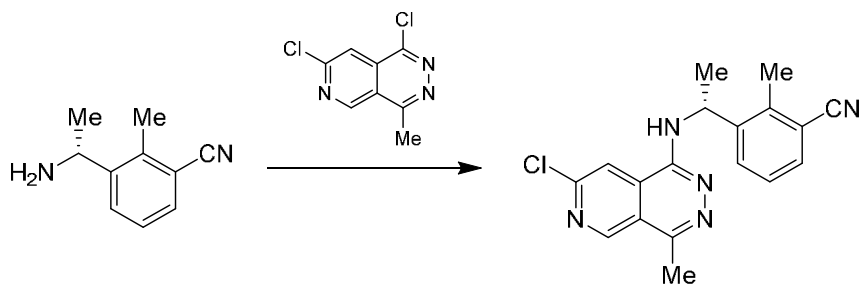
[0221] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 4,93 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,40 (br s, 9H), 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

[0222] Paso H: A una solución de (*R*)-(1-(3-ciano-2-metilfenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (49,0 g, 188 mmol, 1,00 *eqv.*) en diclorometano (400 ml) se añadió TFA (133 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y se agitó durante 30 minutos más. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1000 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para obtener (*R*)-3-(1-aminoetil)-2-metilbenzonitrilo (26,0 g, 162 mmol, rendimiento del 86,2 %) como un aceite amarillo. LCMS $[\text{M}-16]^+$: 144,1.

[0223] RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,36 (br s, 2H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,68 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[0224] Condiciones de la SFC: Columna: Chiralpak IC-3 50 $\times$ 4,6 mm de D.I., 3 μm Fase móvil: Fase A para CO_2 y Fase B para MeOH (0,05 % de DEA); Elución en gradiente: MeOH (0,05 % de DEA) en CO_2 del 5 % al 40 % Velocidad de flujo: 3 ml/min; Detector: Temperatura de la columna de PDA: 35 °C; Contrapresión: 100 Bar.

INTERMEDIO P

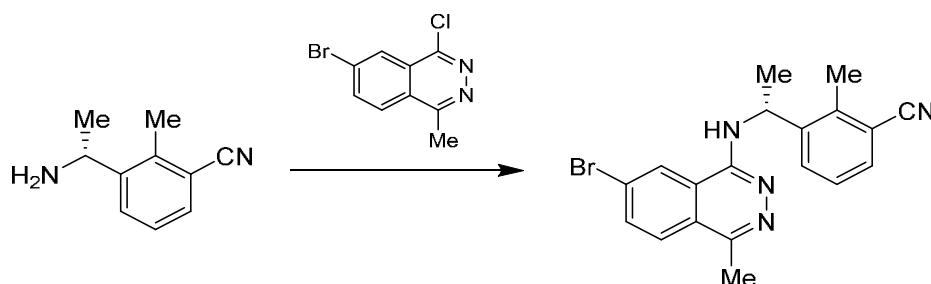


[0225] A una solución de (*R*)-3-(1-aminoetil)-2-metilbenzonitrilo (16,0 g, 99,9 mmol, 1,00 *eqv.*) y 1,7-dicloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazina (21,4 g, 99,9 mmol, 1,00 *eqv.*) en DMSO (130 ml) se añadió fluoruro de cesio (22,8 g, 150 mmol, 5,52 ml, 1,50 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo

con acetato de etilo (200 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Kromasil Eternity XT 250 $\times$ 80 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: fase A: agua (0,1 % de TFA), fase B: acetonitrilo; B%: 25 %-55 %]. Las fracciones combinadas se combinaron y el pH se ajustó a pH = 8 utilizando bicarbonato de sodio acuoso. La suspensión se extrajo con acetato de etilo (1000 ml $\times$ 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener (*R*)-3-(1-((7-cloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)amino)etil)-2-metilbenzonitrilo (14,5 g, 42,9 mmol, rendimiento del 43,0 %) como un sólido amarillo.

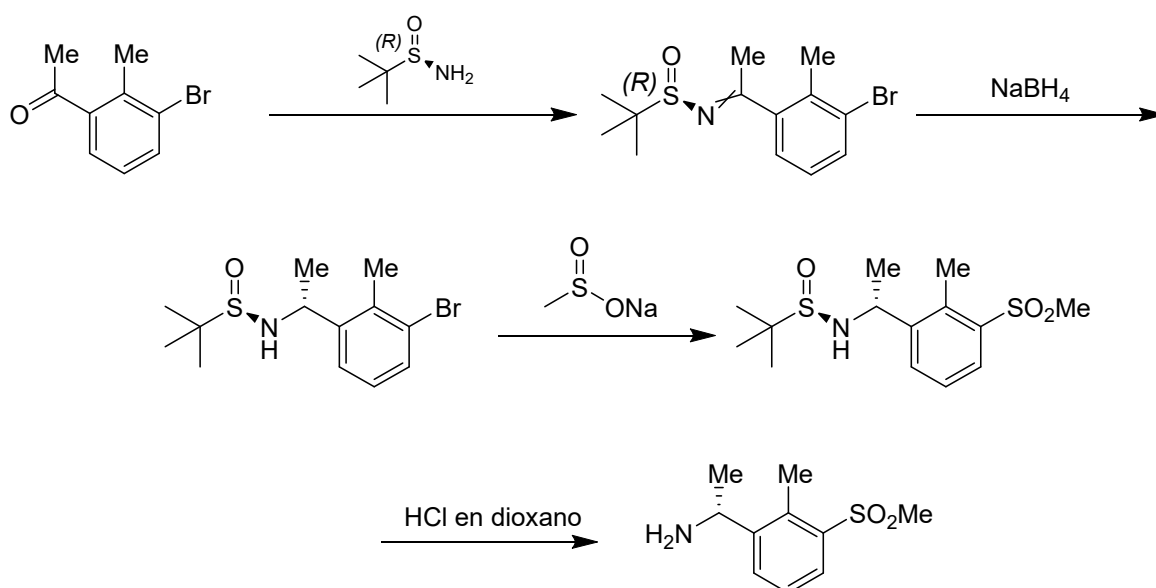
[0226] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,19 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,72 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 5,40 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

INTERMEDIO Q



A una solución de (*R*)-3-(1-aminoetil)-2-metilbenzonitrilo (5,32 g, 19,4 mmol, 1,00 *eqv.*, TFA) y 6-bromo-4-cloro-1-metilftalazina (5,00 g, 19,4 mmol, 1,00 *eqv.*) en DMSO (30,0 ml) se añadió fluoruro de cesio (5,90 g, 38,8 mmol, 1,43 ml, 2,00 *eqv.*) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,02 g, 38,8 mmol, 6,76 ml, 2,00 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (10,0 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 2/1) para obtener (*R*)-3-(1-((7-bromo-4-metilftalazin-1-il)amino)etil)-2-metilbenzonitrilo (5,20 g, 13,6 mmol, rendimiento del 70,2 %) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M}+1]^+$: 381,1.

INTERMEDIO R



[0227] Paso A: Una mezcla de (R) -2-metilpropano-2-sulfinamida (5,12 g, 42,2 mmol, 1,00 *eqv.*), 1-(3-bromo-2-metilfenil)etan-1-ona (9,00 g, 42,2 mmol, 1,00 *eqv.*), isopropóxido de titanio(IV) (60,0 g, 211 mmol, 62,3 ml, 5,00 *eqv.*) en THF (90,0 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces y se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a 25 °C, se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), se filtró y el filtrado se dividió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5/1) (R) -N-(1-(3-bromo-2-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7,23 g, 22,8 mmol, rendimiento del 54,1 %) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M}+3]^+$: 318,0.

[0228] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,28 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 - 7,01 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,50 (br d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (br d, J = 17,2 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,21 (br d, J = 11,2 Hz, 9H) (la relación de isómeros E/Z fue ~1/1).

[0229] Paso B: A una solución de (R) -N-(1-(3-bromo-2-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (400 mg, 1,26 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (5,00 ml) se añadió borohidruro de sodio (239 mg, 6,32 mmol, 5,00 *eqv.*) a 0 °C en porciones, luego la reacción se agitó a 25 °C durante 1

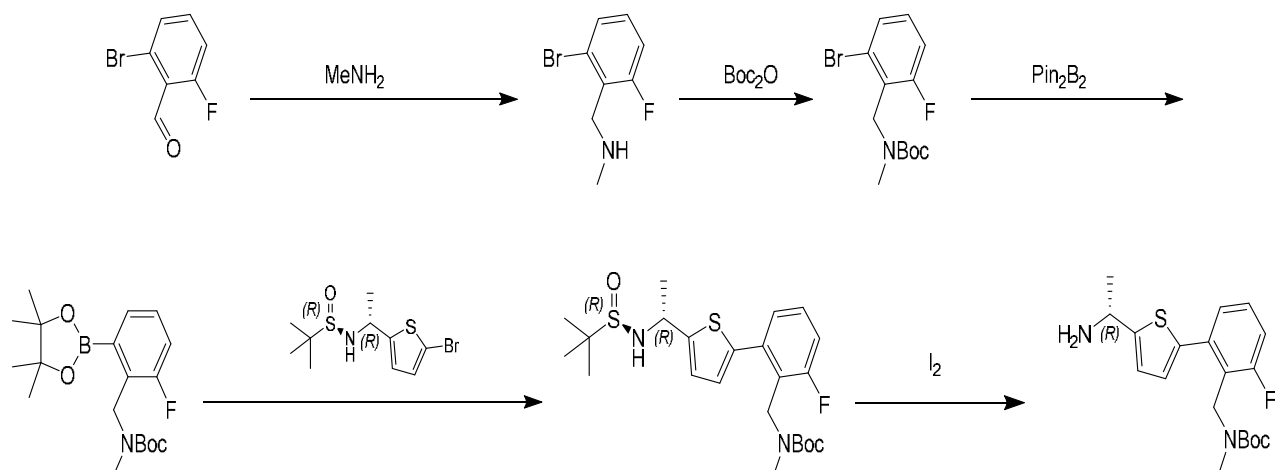
hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (30,0 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml $\times$ 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml $\times$ 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para obtener (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-bromo-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (200 mg, 628 μmol , rendimiento del 49,7 %) como un aceite marrón.

[0230] Paso C: A una mezcla de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-bromo-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (250 mg, 786 μmol , 1,00 *eqv.*), metanosulfinato de sodio (176 mg, 1,73 mmol, 2,20 *eqv.*), carbonato de potasio (326 mg, 2,36 mmol, 3,00 *eqv.*) y *L*-prolina (18,1 mg, 157 μmol , 0,20 *eqv.*) en dimetilsulfóxido (3,00 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (15,0 mg, 78,6 μmol , 0,10 *eqv.*) a 20 °C, la mezcla se agitó a 130 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió agua (15,0 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (placa de gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener (*R*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(2-metil-3-(metilsulfonil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (120 mg, 378 μmol , rendimiento del 48,1 %) como un aceite amarillo. LCMS $[\text{M}+1]^+$: 318,1.

[0231] RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,85 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,42-5,50 (m, 1 H), 4,71-4,80 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,09 (s, 9H).

[0232] Paso D: Una mezcla de (*R*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(2-metil-3-(metilsulfonil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (120 mg, 378 μmol , 1,00 *eqv.*) en ácido clorhídrico (4,0 M en dioxano, 2,00 ml, 21,2 *eqv.*) se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener (*R*)-1-(2-metil-3-(metilsulfonil)fenil)etan-1-amina (91,0 mg, bruto, HCl) como un sólido blanco.

INTERMEDIO S



[0233] Paso A: A una solución de metilamina (100 g, 1,48 mol, 3,01 *eqv.*, sal de HCl) en THF (1,00 l) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (237 g, 1,84 mol, 3,73 *eqv.*), 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (100 g, 493 mmol, 1,00 *eqv.*), ácido acético (9,00 g, 150 mmol, 0,30 *eqv.*) y cianoborohidruro de sodio (62,0 g, 987 mmol, 2,00 *eqv.*). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas, luego se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1,00 l $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para obtener 1-(2-bromo-6-fluorofenil)-*N*-metilmetanamina (120 g, 484 mmol, 88 % de pureza) en forma de un sólido blanquecino que se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS $[M+1]^+$: 218,0.

[0234] Paso B: A una solución de 1-(2-bromo-6-fluorofenil)-*N*-Metilmetanamina (120 g, 484 mmol, 88 % de pureza, 1,00 *eqv.*) en THF (1,00 l) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (211 g, 968 mmol, 2,00 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Luego la mezcla se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 100/1) para obtener *N*-[(2-bromo-6-fluorofenil)metil]-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo (70,0 g, 220 mmol) como un aceite marrón. LCMS $[M-55]^+$: 261,9

[0235] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

[0236] Paso C: A una solución de (2-bromo-6-fluorobencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (60,0 g, 189 mmol, 1,00 *eqv.*) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (60,0 g,

236 mmol, 1,25 *eqv.*) en dioxano (600 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (15,0 g, 18,4 mmol, 0,10 *eqv.*) y acetato de potasio (72,0 g, 734 mmol, 3,89 *eqv.*). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno (3 veces) y se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 100/1) para obtener (2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (80,0 g, 160 mmol, 73 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS [M-55]⁺: 266,1.

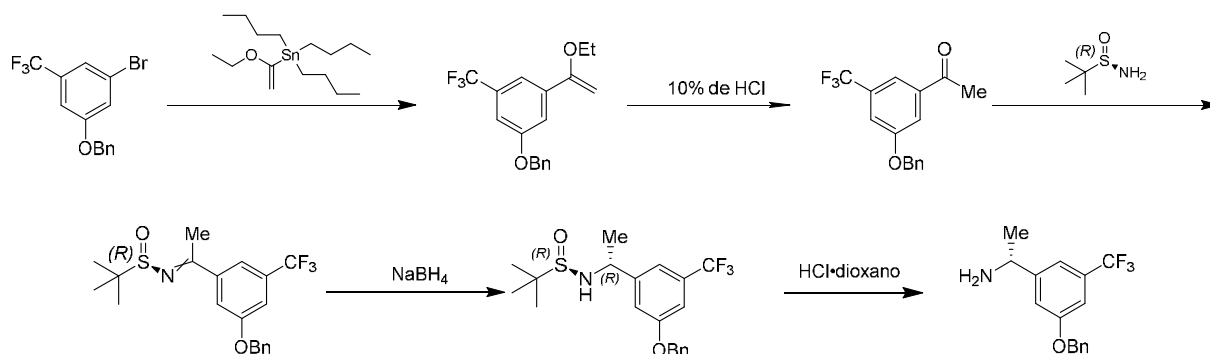
[0237] Paso D: A una solución de (2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (80,0 g, 160 mmol, 73 % de pureza, 1,00 *eqv.*) y (*R*)-*N*-[(1*R*)-1-(5-bromo-2-tienil)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (56,0 g, 180 mmol, 1,13 *eqv.*) en dioxano (500 ml) y agua (100 ml) se añadió carbonato de cesio (150 g, 460 mmol, 2,88 *eqv.*) y Pd(PPh₃)₄ (20,0 g, 17,3 mmol, 0,10 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con acetato de etilo (1,00 l × 2), la fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=0/1 hasta 5/1) para obtener (2-(5-((*R*)-1-(((*R*)-*terc*-butilsulfinil)amino)etil)tiofen-2-il)-6-fluorobencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (84,0 g, 152 mmol, 85 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS [M-100]⁺: 369,1.

[0238] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,08 (br d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,88 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,65 (quin, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,55 (br d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (br s, 9H), 1,13 (s, 9H).

[0239] Paso E: A una solución de (2-(5-((*R*)-1-(((*R*)-*terc*-butilsulfinil)amino)etil)tiofen-2-il)-6-fluorobencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (80,0 g, 145 mmol, 85 % de pureza, 1,00 *eqv.*) en THF (240 ml) y agua (48,0 ml) se añadió yodo (6,80 g, 26,8 mmol, 0,19 *eqv.*). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, luego se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 2). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, diclorometano / metanol = 300/1 a 10/1) para obtener

(*R*)-(2-(5-(1-aminoetil)tiofen-2-il)-6-fluorobencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (40,0 g, 110 mmol) como un aceite amarillo. LCMS [M-16]⁺: 348,1.

INTERMEDIO T



[0240] Paso A: A una mezcla de 1-(benciloxi)-3-bromo-5-(trifluorometil)benceno (3,00 g, 9,06 mmol, 1,00 eqv.) y Pd(dppf)Cl₂ (663 mg, 906 μmol, 0,10 eqv.) en dioxano (50,0 ml) se añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (5,00 g, 13,8 mmol, 4,67 ml, 1,53 eqv.) a 20 °C, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se añadió luego solución saturada de fluoruro de potasio (100 ml) y la solución se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un 1-(benciloxi)-3-(1-etoxivinil)-5-(trifluorometil)benceno bruto (2,90 g, bruto) como un aceite amarillo. Este aceite bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0241] Paso B: A una solución de 1-(benciloxi)-3-(1-etoxivinil)-5-(trifluorometil)benceno (2,90 g, 9,00 mmol, bruto, 1,00 eqv.) en tetrahidrofurano (30,0 ml) se añadió ácido clorhídrico (3,0 M en THF, 10,0 ml, 3,33 eqv.) y la solución se agitó a 20 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla se diluyó con agua (60,0 ml), se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para obtener 1-(3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (2,60 g, 8,84 mmol, rendimiento del 98,2 %) como un aceite amarillo.

[0242] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 6H), 5,16 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

[0243] Paso C: A una solución de 1-(3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (2,60 g, 8,84 mmol, 1,00 eqv.) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,39 g, 11,5 mmol, 1,30 eqv.) en tetrahidrofurano (40,0 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (5,02 g, 17,7 mmol, 5,22 ml, 2,00 eqv.) bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó a 70 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 10/1) para obtener (*R*)-*N*-(1-(3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,20 g, 5,03 mmol, rendimiento del 57,0 %) como un aceite amarillo.

[0244] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,45 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 6H), 4,94 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

[0245] Paso D: A una mezcla de (*R*)-*N*-(1-(3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,20 g, 5,54 mmol, 1,00 eqv.) en tetrahidrofurano (30,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (270 mg, 7,14 mmol, 1,29 eqv.) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80,0 ml $\times$ 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80,0 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 3/1) para obtener (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,20 g, 3,00 mmol, rendimiento del 54,3 %) como un aceite amarillo.

[0246] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,53 - 7,32 (m, 5H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 3,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H).

[0247] Paso E: A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,20 g, 3,00 mmol, 1,00 eqv.) se añadió ácido clorhídrico (4,0 M en dioxano, 751 μl , 1,00 eqv.) y la solución se agitó a 20 °C durante 20 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminarla y obtener (*R*)-1-(3-(benciloxi)-5-

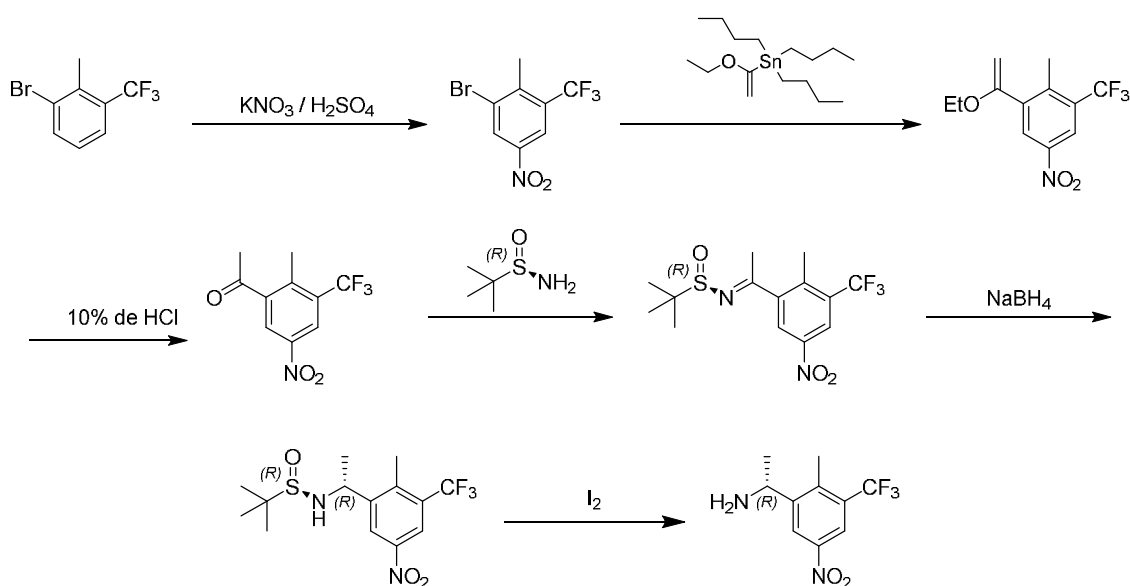
borohidruro de sodio (383 mg, 10,1 mmol, 3,00 *eqv.*) a 0 °C. Luego la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20,0 ml) a 25 °C, se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml $\times$ 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 0/1) para obtener (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (711 mg, 2,52 mmol, rendimiento del 74,5 %, pureza del 95,3 %) como un aceite amarillo. LCMS [*M*+1]⁺: 269,1.

[0252] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,46 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 1,54 (d, *J* = 6,8 (Hz, 3 H), 1,25 (s, 9 H).

[0253] Paso C: A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (711 mg, 2,65 mmol, 1,00 *eqv.*) en dioxano (3,00 ml) se añadió ácido clorhídrico en acetato de etilo (4,0 M, 9,94 ml, 15,0 *eqv.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10,0 ml), se extrajo con acetato de etilo (10,0 ml $\times$ 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener (*R*)-3-(1-aminoetil)-5-fluorobenzonitrilo (330 mg, bruto) como un aceite amarillo.

[0254] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,72 - 7,71 (m, 1 H), 7,67 - 7,66 (m, 1 H), 7,65 - 7,62 (m, 1 H), 4,59 (q, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

INTERMEDIO V



[0255] Paso A: 1-bromo-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (10,0 g, 41,8 mmol, 1,00 *eqv.*) se añadió ácido sulfúrico concentrado enfriado con hielo (100 ml), luego nitrato de potasio (12,7 g, 125 mmol, 3,00 *eqv.*) se añadió lentamente a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se vertió en hielo y agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para obtener 1-bromo-2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)benceno (5,20 g, 16,9 mmol, rendimiento del 40,4 %) como un aceite blanco.

[0256] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,58 - 2,62 (m, 3H).

[0257] Paso B: Una mezcla de 1-bromo-2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)benceno (5,20 g, 18,3 mmol, 1,00 *eqv.*), tributil(1-etoxivinil)estaño (8,60 g, 23,8 mmol, 8,03 ml, 1,30 *eqv.*) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (385 mg, 549 μ mol, 0,03 *eqv.*) en dioxano (60,0 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de fluoruro de potasio (300 ml) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Luego, la suspensión se extrajo con acetato de etilo (180 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml $\times$ 3), se secó

con sulfato de sodio, se filtró y concentró a presión reducida para obtener 1-(1-etoxivinil)-2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)benceno (6,00 g, bruto) como un aceite negro.

[0258] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 2,56 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

[0259] Paso C: Una mezcla de 1-(1-etoxivinil)-2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)benceno (6,00 g, 21,8 mmol, 1,00 *eqv.*) y ácido clorhídrico (3,0 M, 20,7 ml, 2,85 *eqv.*) en THF (80,0 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (60,0 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70,0 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para obtener 1-(2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (4,10 g, 16,5 mmol, rendimiento del 76,0 %) como un aceite amarillo.

[0260] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

[0261] Paso D: A una solución de 1-(2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (2,00 g, 8,09 mmol, 1,00 *eqv.*) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,27 g, 10,5 mmol, 1,30 *eqv.*) en THF (20,0 ml) se añadió $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3,69 g, 16,1 mmol, 3,36 ml, 2,00 *eqv.*), la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70,0 ml) y acetato de etilo (60,0 ml), se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5/1) para obtener (*R,E*)-2-metil-*N*-(1-(2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil)etiliden)propano-2-sulfinamida (2,00 g, 5,71 mmol, rendimiento del 70,5 %) como un aceite amarillo.

[0262] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,30 (m, 9H).

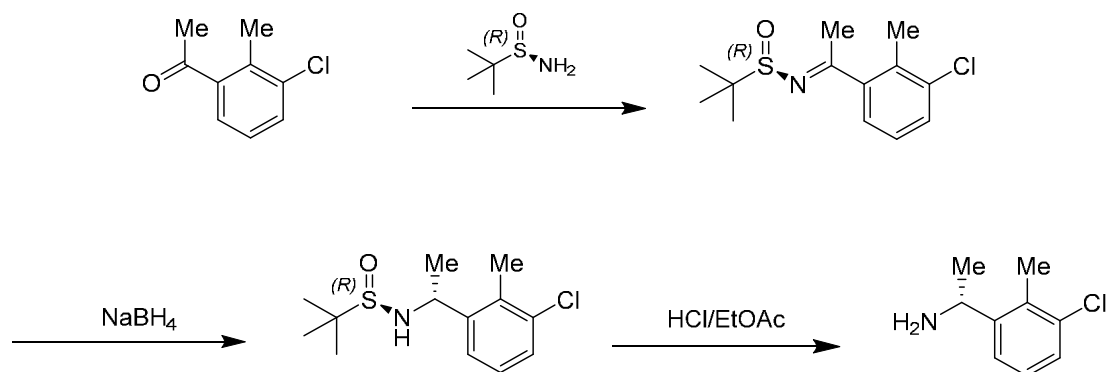
[0263] Paso E: A una solución de (*R,E*)-2-metil-*N*-(1-(2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil)etiliden)propano-2-sulfinamida (2,00 g, 5,71 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (23,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (647 mg, 17,1 mmol, 3,00 *eqv.*) a 0 °C. Luego se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 horas y se añadió bicarbonato de sodio saturado, luego se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (60,0 ml $\times$ 3), las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para obtener (*R*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (700 mg, 1,75 mmol, rendimiento del 30,6 %) como un aceite de color marrón oscuro. LCMS [M+1]⁺: 353,0.

[0264] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,83 - 4,79 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,11 (m, 9H).

[0265] Paso F: Una mezcla de (*R*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (700 mg, 1,99 mmol, 1,00 *eqv.*) y yodo (151 mg, 595 μ mol, 120 μ l, 0,30 *eqv.*) en tetrahidrofurano (8,00 ml) y agua (2,00 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (50,0 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20,0 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para obtener (*R*)-1-(2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (250 mg, 1,01 mmol, rendimiento del 50,7 %) como un sólido amarillo.

[0266] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,54 - 4,49 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H).

INTERMEDIO W



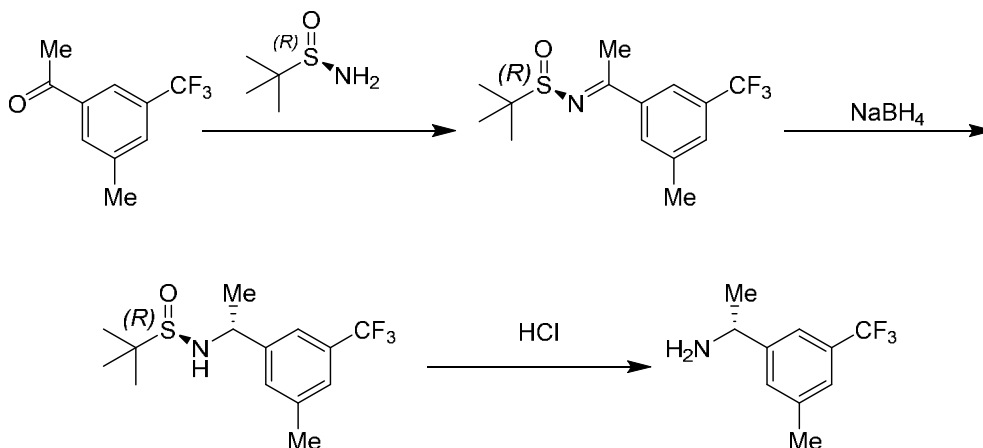
[0267] Paso A: A una solución de 1-(3-cloro-2-metilfenil)etan-1-ona (1,50 g, 8,90 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (30,0 ml) se añadió etóxido de titanio (6,09 g, 26,7 mmol, 5,53 ml, 3,00 *eqv.*) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,40 g, 11,6 mmol, 1,30 *eqv.*). La mezcla se agitó a 70 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio (50,0 ml) a 20 °C y luego se agitó durante 10 minutos. El sólido se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener (*R,E*)-*N*-(1-(3-cloro-2-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,40 g, bruto) como un aceite amarillo. LCMS [M+1]⁺: 272,0.

[0268] Paso B: A una solución de (*R,E*)-*N*-(1-(3-cloro-2-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,30 g, 8,46 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (30,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (850 mg, 22,5 mmol, 2,66 *eqv.*) a -40 °C, la mezcla se agitó a -40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (50,0 ml) a 20 °C y luego se agitó durante 10 minutos. El sólido se filtró y la filtración se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para obtener (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-cloro-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,50 g, 5,48 mmol, rendimiento del 64,7 %) como un aceite incoloro. LCMS [M+1]⁺: 274,1.

[0269] Paso C: A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-cloro-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,10 g, 4,02 mmol, 1,00 *eqv.*) en acetato de etilo (20,0 ml) se añadió clorhidrato de acetato de etilo (4,0 M, 30,0 ml) a 0 °C, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida para obtener (*R*)-1-(3-cloro-2-metilfenil)etan-1-amina (700 mg, bruto) como un sólido blanco. LCMS $[M+1]^+$: 170,1.

INTERMEDIO X



[0270] Paso A: A una solución de 1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (500 mg, 2,47 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (689 mg, 5,69 mmol, 2,30 *eqv.*) en THF (7,00 ml) se añadió Ti(OEt)₄ (1,30 g, 5,69 mmol, 1,18 ml, 2,30 *eqv.*), la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30,0 ml) y acetato de etilo (20,0 ml), se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 × 20,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para obtener (*R,E*)-2-metil-*N*-(1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etiliden)propano-2-sulfinamida (750 mg, 2,46 mmol, rendimiento del 99,3 %) como un aceite amarillo. LCMS $[M+1]^+$: 306,1.

[0271] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,22 (s, 9H).

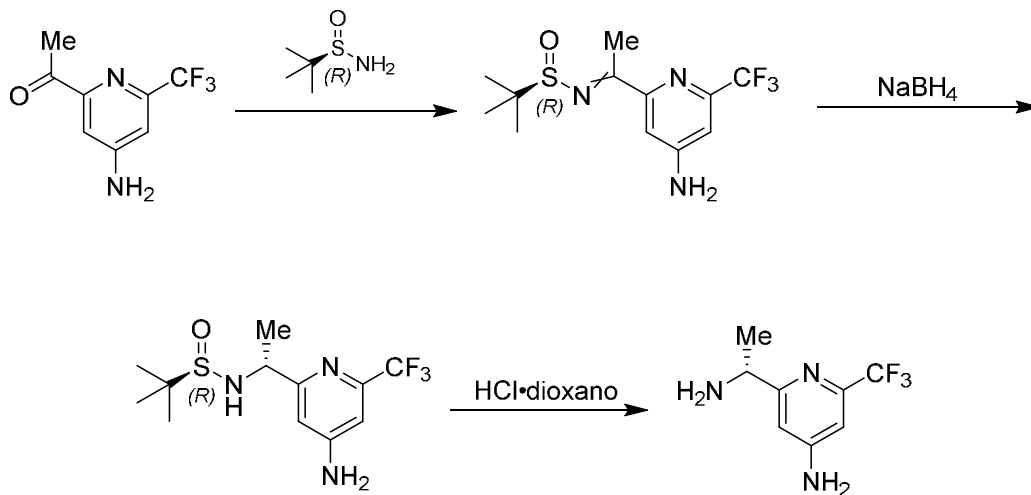
[0272] Paso B: A una solución de (*R,E*)-2-metil-*N*-(1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etiliden)propano-2-sulfinamida (650 mg, 2,13 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (15,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (253 mg, 6,69 mmol, 3,14 *eqv.*) a -40 °C. La mezcla se agitó a -40 °C durante 2 horas. A la mezcla se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio y se diluyó con agua (50,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50,0 ml), las

capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo / acetato de etilo = 5 / 1 a 2 / 1) para obtener (*R*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (320 mg, 1,04 mmol, rendimiento del 48,9 %) como un sólido amarillo claro. LCMS $[\text{M}+1]^+$: 308,1.

[0273] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,52 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,56 - 4,51 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 1,54 - 1,53 (d, 3H), 1,25 (s, 9H).

[0274] Paso C: Una solución de (*R*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (305 mg, 992 μmol , 1,00 *eqv.*) en ácido clorhídrico (4,0 M en acetato de etilo, 10,0 ml), la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se concentró a presión reducida para obtener (*R*)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (200 mg, bruto) como un sólido amarillo claro. El producto bruto se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS $[\text{M}+1]^+$: 204,0.

INTERMEDIO Y



[0275] Paso A: A una solución de 1-(4-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)etan-1-ona (35,6 g, 175 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (25,4 g, 209 mmol, 1,20 *eqv.*) en THF (350 ml) se añadió isopropóxido de titanio(IV) (149 g, 524 mmol, 155 ml, 3,00 *eqv.*) y 1,2-dimetoxietano (15,7 g, 175 mmol, 18,1 ml, 1,00 *eqv.*). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas, después de lo cual se añadió agua (50,0 ml) para obtener una suspensión. La

suspensión se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para obtener (*R*)-*N*-(1-(4-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (44,0 g, 143 mmol, rendimiento del 82,0 %) como un aceite marrón.

[0276] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,56 (br s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

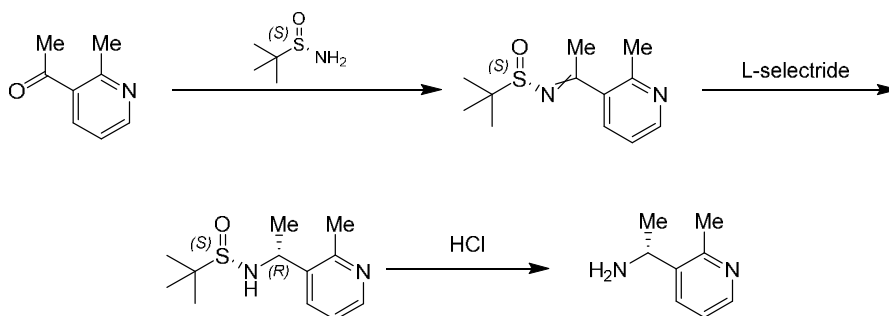
[0277] Paso B: A una solución de (*R*)-*N*-(1-(4-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (44,0 g, 143 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (400 ml) se añadió borohidruro de sodio (16,3 g, 430 mmol, 3,00 *eqv.*) a 0 °C en porciones, luego la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió lentamente en agua (200 ml) y se agitó durante 5 minutos, luego se extrajo con acetato de etilo (300 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml $\times$ 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para obtener (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (24,0 g, 76,2 mmol, rendimiento del 53,2 %, pureza del 98,2 %) como un aceite marrón.

[0278] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 (s, 9H).

[0279] Paso C: A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (23,5 g, 76,0 mmol, 1,00 *eqv.*) en HCl/dioxano (200 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (100 ml), luego la torta de filtración se recolectó y secó al vacío para obtener (*R*)-2-(1-aminoetil)-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (sal de clorhidrato) como un sólido blanco.

[0280] RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,43 (br s, 3H), 6,93 (br d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

INTERMEDIO Z



[0281] Paso A: A una solución de 1-(2-metilpiridin-3-il)etan-1-ona (800 mg, 5,92 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (933 mg, 7,69 mmol, 1,30 *eqv.*) en tetrahidrofurano (8,00 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (2,70 g, 11,8 mmol, 2,45 ml, 2,00 *eqv.*) y 1,2-dimetoxietano (533 mg, 5,92 mmol, 615 μ l, 1,00 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de enfriar a 25 °C, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para obtener (*S*)-2-metil-*N*-(1-(2-metilpiridin-3-il)etiliden)propano-2-sulfinamida (1,25 g, 5,24 mmol, rendimiento del 88,6 %) como un aceite amarillo. LCMS [M+1]⁺: 239,2.

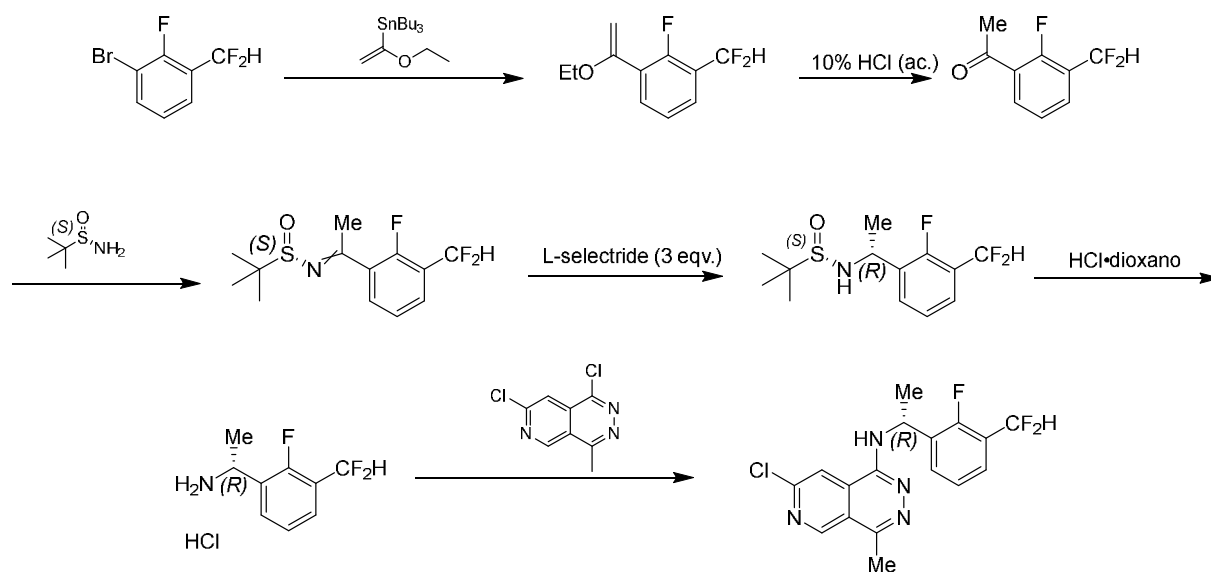
[0282] Paso B: A una solución de (*S*)-2-metil-*N*-(1-(2-metilpiridin-3-il)etiliden)propano-2-sulfinamida (1,25 g, 5,24 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (7,00 ml) se añadió gota a gota *L*-selectride (1,0 M en THF, 7,87 ml, 1,50 *eqv.*) a -78 °C durante 30 minutos, luego se agitó durante 1 hora más a -78 °C. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (en agua, 30,0 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 hora más a 25 °C. A continuación, la solución se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 0/1) para obtener (*S*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(2-metilpiridin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida (600 mg, 2,50 mmol, rendimiento del 47,6 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1]⁺: 432,3.

[0283] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,36 (dd, *J*=1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*=1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*=4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,47 (d, *J*=6,8 (Hz, 3H), 1,14 (s, 9H).

[0284] Condiciones de la SFC: Columna: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: Fase A: CO₂, y Fase B: para MeOH (0,05 % de dietilamina); Elución en gradiente: MeOH (0,05 % de dietilamina) en CO₂ del 5 % al 40 % velocidad de flujo: 3 ml/min; Detector: Temperatura de la columna de PDA: 35 °C; Contrapresión: 100 Bar.

[0285] Paso C: Una mezcla de (*S*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(2-metilpiridin-3-il)etil)propano-2-sulfonamida (600 mg, 2,50 mmol, 1,00 *eqv.*) en HCl•dioxano (3,00 ml) se agitó a 0 °C durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, se formó un precipitado blanco y se filtró la suspensión. La torta se recolectó y secó al vacío, y el residuo se purificó aún más mediante HPLC preparativa [columna: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 µm; fase móvil: fase A: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v), fase B: MeCN; B%: 3 %-33 %] para obtener (*R*)-1-(2-metilpiridin-3-il)etan-1-amina (370 mg, 2,23 mmol, rendimiento del 89,2 %, pureza del 82 %) como un aceite incoloro. LCMS [M-16]⁺: 120,3.

INTERMEDIO AA



[0286] Paso A: A una solución de 1-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno (disponible comercialmente, 4,50 g, 20,0 mmol, 1,00 *eqv.*) en 1,4-dioxano (50,0 ml) se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,40 g, 2,00 mmol, 0,10 *eqv.*) y tributil(1-etoxivinil)estaño (21,7 g, 60,0 mmol, 20,3 ml, 3,00 *eqv.*), y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3 veces) luego se agitó a 100 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se

concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio (2,0 M, 100 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3), se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-(difluorometil)-3-(1-etoxivinil)-2-fluorobenceno (7,50 g, bruto) como un aceite marrón, que se utilizó sin purificación adicional.

[0287] Paso B: A una solución de 1-(difluorometil)-3-(1-etoxivinil)-2-fluorobenceno (7,50 g, 34,7 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (50,0 ml) se añadió solución acuosa de clorhídrico (30,0 ml, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, el pH de la mezcla se ajustó a ~pH 6-8 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5/1) para obtener 1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-ona (6,01 g, 31,3 mmol, rendimiento del 90,2 %, pureza del 98,0 %) como un aceite incoloro. LCMS $[M+1]^+$: 189,1.

[0288] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 14,8 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 5,2 Hz, 3H).

[0289] Paso C: Una mezcla de (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,32 g, 19,1 mmol, 1,20 *eqv.*), 1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-ona (3,00 g, 16,0 mmol, 1,00 *eqv.*) y etóxido de titanio(IV) (7,27 g, 31,9 mmol, 6,60 ml, 2,00 *eqv.*) en 2-metiltetrahidrofurano (30,0 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3 veces), y luego se agitó a 75 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (50,0 ml), se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 1/1) para obtener (*S*)-*N*-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,80 g, 6,18 mmol, rendimiento del 38,8 %). LCMS $[M+1]^+$: 292,2.

[0290] Paso D: A una mezcla de (*S*)-*N*-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,80 g, 6,18 mmol, 1,00 *eqv.*) en 2-metiltetrahidrofurano (30,0 ml)

se añadió L-selectride (3,52 g, 18,5 mmol, 4,10 ml, 3,00 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, y luego la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, se añadió L-selectride adicional (1,76 g, 9,30 mmol, 2,00 ml, 1,50 *eqv.*) se añadió y la solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3 veces) y se agitó a -78 °C durante 9 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 1/1) para obtener (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,30 g, 4,34 mmol, rendimiento del 70,3 %, pureza del 98 %) como un aceite incoloro. LCMS [M+1]⁺: 294,2.

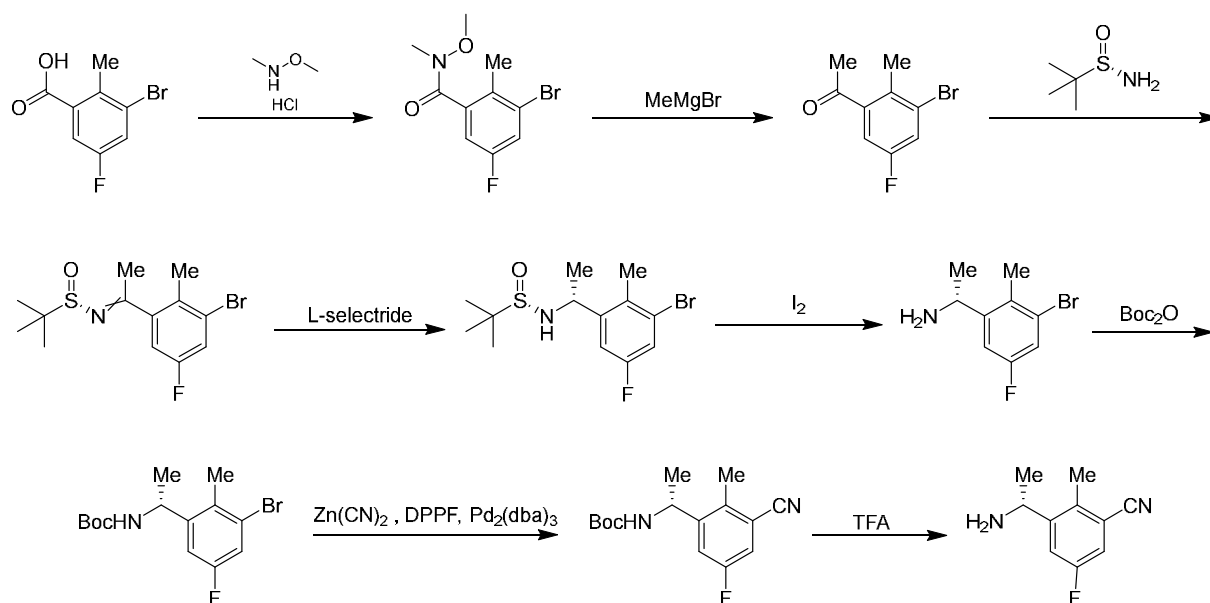
[0291] Paso E: A una solución de (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,29 g, 4,43 mmol, 1,00 *eqv.*) se añadió ácido clorhídrico (4,00 M en 1,4-dioxano, 15,0 ml, 14,0 *eqv.*), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla se diluyó con agua (30,0 ml), se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml × 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a (*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (480 mg, 2,13 mmol, rendimiento del 48,0 %, sal de HCl) como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación adicional.

[0292] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,52-7,47 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,88 (t, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,85-4,92 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[0293] Paso F: Una mezcla de (*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (300 mg, 1,59 mmol, 1,00 *eqv.*), 1,7-dicloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazina (339 mg, 1,59 mmol, 1,00 *eqv.*) y fluoruro de potasio (461 mg, 7,93 mmol, 186 µl, 5,00 *eqv.*) en dimetilsulfóxido (6,00 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3 veces), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (30,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) y HPLC preparativa [columna: Phenomenex Luna C18 150

× 25 mm × 10 µm; fase móvil: fase A: agua (0,225 % de ácido fórmico), fase B: acetonitrilo; B%: 20 %-50 %) para obtener (*R*)-7-cloro-*N*-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina (250 mg, 629 µmol, rendimiento del 39,7 %, pureza del 92,3 %) como un sólido amarillo. LCMS $[M+1]^+$: 367,2.

INTERMEDIO AB



[0294] Paso A: A una solución de ácido 3-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoico (4,00 g, 17,2 mmol, 1,00 *eqv.*) y *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,84 g, 18,9 mmol, 1,10 *eqv.*, sal de HCl) en DMF (50,0 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (6,66 g, 51,5 mmol, 8,97 ml, 3,00 *eqv.*) y HATU (7,83 g, 20,6 mmol, 1,20 *eqv.*) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50,0 ml), se lavó con salmuera (30,0 ml × 3) y las fases orgánicas combinadas se recolectaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 2/1) para obtener 3-bromo-5-fluoro-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilbenzamida (4,70 g, 17,0 mmol, rendimiento del 99,2 %) como un sólido blanco.

[0295] Paso B: A una solución de 3-bromo-5-fluoro-*N*-metoxi-*N*,2-dimetil-benzamida (4,70 g, 17,0 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (100 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M, 34,1 ml, 6,00 *eqv.*) gota a gota a 0 °C. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 5 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se inactivó con

agua (20,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener 1-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)etan-1-ona (3,80 g, 16,5 mmol, rendimiento del 96,6 %) como un sólido amarillo claro.

[0296] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,43 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, J = 0,4 Hz, 3H).

[0297] Paso C: A una solución de 1-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)etan-1-ona (3,80 g, 16,5 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,79 g, 23,0 mmol, 1,40 *eqv.*) en THF (60,0 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (7,50 g, 32,9 mmol, 6,82 ml, 2,00 *eqv.*) y 1,2-dimetoxietano (1,48 g, 16,5 mmol, 1,71 ml, 1,00 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (10,0 ml) para obtener una suspensión. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para eliminar todos los volátiles. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 hasta 20/1) para obtener (*S*)-*N*-(1-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,70 g, 14,1 mmol, rendimiento del 85,5 %) como un aceite amarillo. LCMS $[\text{M}+3]^+$: 336,0.

[0298] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,35 (br dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

[0299] Paso D: A una solución de (*S*)-*N*-(1-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,50 g, 16,5 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (80,0 ml) se añadió *L*-selectride (1,0 M, 24,7 ml, 1,50 *eqv.*) gota a gota a -78 °C y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 2 horas. Luego, la mezcla se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio (30,0 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se trituroó con éter de petróleo (20,0 ml), se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para obtener (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,20 g, 9,52 mmol, rendimiento del 57,8 %) como un sólido blanco.

[0300] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,24 (dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,8, 10,0 Hz, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 3,30 (br d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

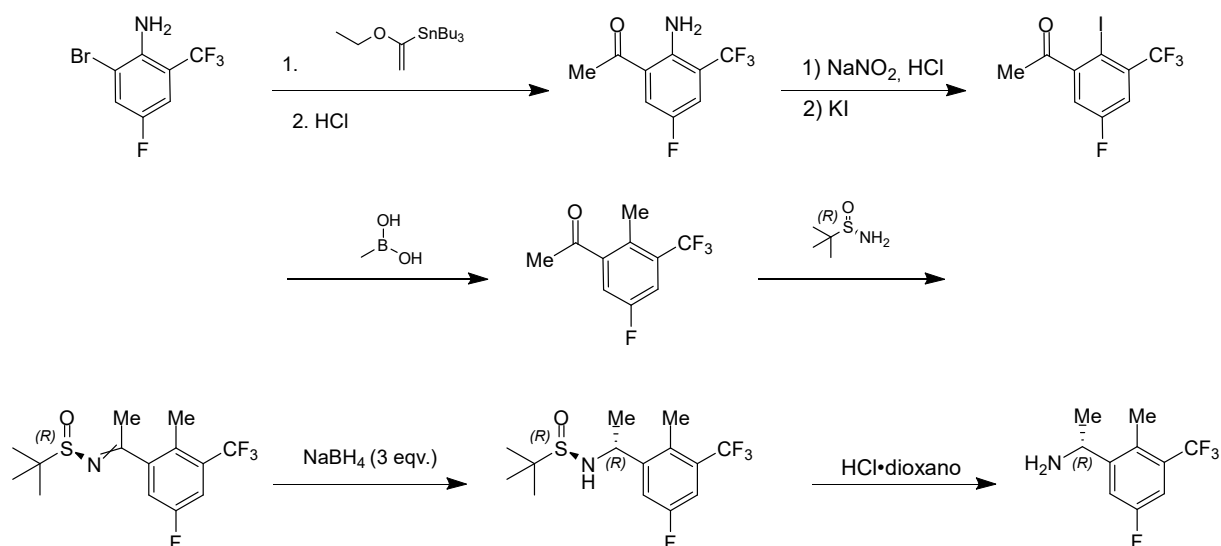
[0301] Paso E: A una solución de (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,60 g, 4,76 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (20,0 ml) y agua (5,00 ml) se añadió yodo (362 mg, 1,43 mmol, 288 μl , 0,30 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Luego la mezcla se enfrió a 25 °C y el pH se ajustó a pH=7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con DCM (20,0 ml $\times$ 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener (*R*)-1-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)etan-1-amina (1,20 g, bruto) como un aceite amarillo claro. Este aceite bruto se utilizó sin purificación adicional.

[0302] Paso F: A una solución de (*R*)-1-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)etan-1-amina (1,20 g, 5,17 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (20,0 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,35 g, 6,20 mmol, 1,43 ml, 1,20 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. Luego se concentró la mezcla a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 150/1 a 70/1) para obtener (*R*)-1-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,45 g, 4,36 mmol, rendimiento del 84,4 %) como un sólido blanco.

[0303] Paso G: Una mezcla de (*R*)-1-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,35 g, 4,06 mmol, 1,00 *eqv.*), cianuro de zinc (954 mg, 8,13 mmol, 516 μl , 2,00 *eqv.*), DPPF (451 mg, 813 μmol , 0,20 *eqv.*), polvo de zinc (26,6 mg, 406 μmol , 0,10 *eqv.*) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (372 mg, 406 μmol , 0,10 *eqv.*) en dimetilacetamida (20,0 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3 veces), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60,0 ml), se filtró y el filtrado se lavó con salmuera (30,0 ml $\times$ 3), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=100/1 a 30/1) para obtener (*R*)-1-(3-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,10 g, 3,95 mmol, rendimiento del 97,3 %) como un sólido amarillo claro.

[0304] Paso H: A una solución de (*R*)-(1-(3-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (1,10 g, 3,95 mmol, 1,00 *eqv.*) en DCM (5,00 ml) se añadió TFA (1,88 g, 16,5 mmol, 1,22 ml, 4,18 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH = 7 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con DCM (50,0 ml), y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener (*R*)-3-(1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilbenzonitrilo (0,80 g, bruto) como un aceite marrón que se utilizó sin purificación adicional.

INTERMEDIO AC



[0305] Paso A: A una solución de 2-bromo-4-fluoro-6-(trifluorometil)anilina (2,00 g, 7,75 mmol, 1,00 *eqv.*) y tributil(1-etoxivinil)estaño (2,80 g, 7,75 mmol, 2,62 ml, 1,00 *eqv.*) en dioxano (20,0 ml) se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (544 mg, 775 μmol, 0,10 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con una solución acuosa de fluoruro de potasio (100 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener el compuesto 2-(1-etoxivinil)-4-fluoro-6-(trifluorometil)anilina (4,00 g, bruto) como un aceite amarillo. A una solución de 2-(1-etoxivinil)-4-fluoro-6-(trifluorometil)anilina (4,00 g, bruto) en tetrahidrofurano (50,0 ml) se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico (4,00 M, 20,0 ml, 1,33 *eqv.*) gota a gota. Luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, se diluyó con agua (100 ml) y

se extrajo con acetato de etilo (300 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 3/1) para obtener el compuesto 1-(2-amino-5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (5,60 g, 25,3 mmol, rendimiento del 42,0 %, pureza del 99,9 %) como un sólido amarillo.

[0306] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

[0307] Paso B: A una solución de 1-(2-amino-5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (5,60 g, 25,3 mmol, 1,00 *eqv.*) en ácido clorhídrico (50,0 ml) y agua (100 ml) se añadió nitrito de sodio (2,27 g, 32,9 mmol, 1,30 *eqv.*) en porciones, luego yoduro de potasio (8,41 g, 50,6 mmol, 2,00 *eqv.*) se añadió a la mezcla a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas y luego se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sulfito de sodio (200 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para obtener el compuesto 1-(5-fluoro-2-yodo-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (5,60 g, 10,3 mmol, 40,8 % de rendimiento, 61,2 % de pureza) como un sólido amarillo.

[0308] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

[0309] Paso C: A una solución de ácido metilborónico (1,62 g, 27,1 mmol, 2,50 *eqv.*) y 1-(5-fluoro-2-yodo-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (3,60 g, 10,8 mmol, 1,00 *eqv.*) en dioxano (20,0 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (400 mg, 542 μmol , 0,05 *eqv.*) y carbonato de potasio (7,49 g, 54,2 mmol, 5,00 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para obtener el compuesto 1-(5-fluoro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (1,70 g, 7,72 mmol, rendimiento del 71,2 %) como un aceite amarillo.

[0310] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,47 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

[0311] Paso D: A una solución de 1-(5-fluoro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (2,20 g, 9,99 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,42 g, 20,0 mmol, 2,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (15,0 ml) se añadió isopropóxido de titanio(IV) (5,68 g, 20,0 mmol, 5,90 ml, 2,00 *eqv.*) y 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano (4,12 g, 30,7 mmol, 4,40 ml, 3,08 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C y se diluyó con agua (50,0 ml) para obtener una suspensión. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50,0 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para obtener el compuesto (*R*)-*N*-(1-(5-fluoro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,50 g, 4,64 mmol, rendimiento del 46,4 %) como un aceite amarillo.

[0312] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,39 (dd, J = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

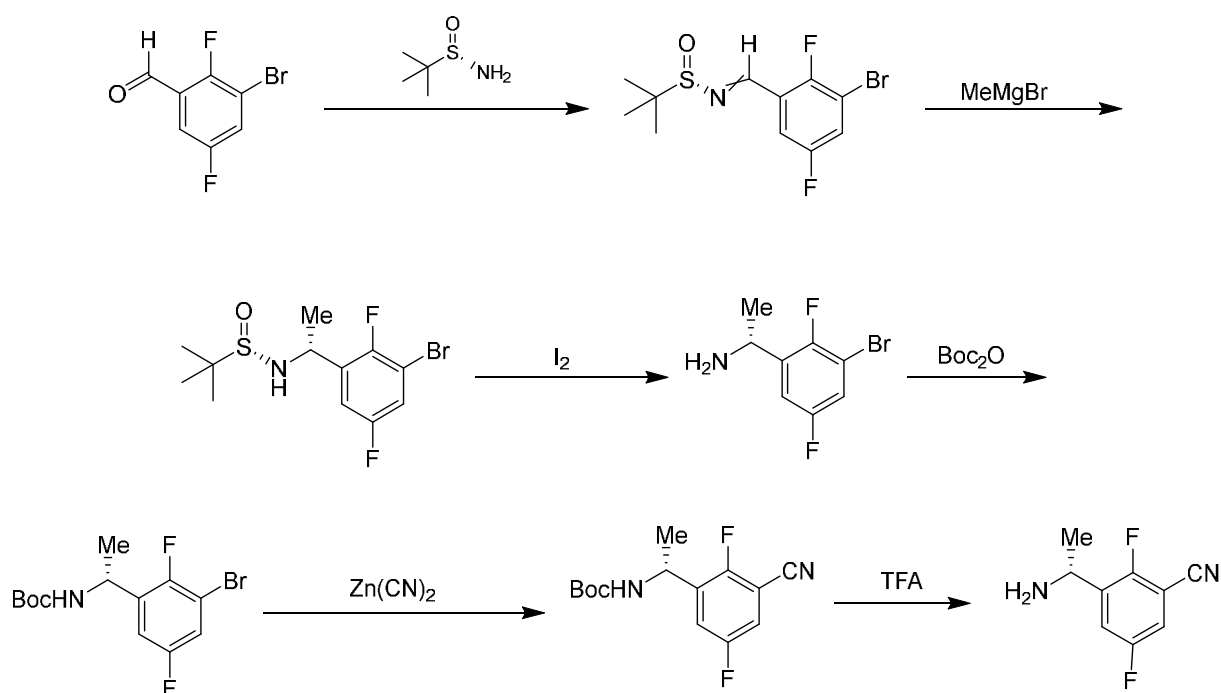
[0313] Paso E: A una solución de (*R*)-*N*-(1-(5-fluoro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,90 g, 5,88 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (667 mg, 17,6 mmol, 3,00 *eqv.*) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, luego se diluyó lentamente con cloruro de amonio acuoso saturado (50,0 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para obtener (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-fluoro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,30 g, 4,00 mmol, rendimiento del 68,0 %) como un aceite amarillo.

[0314] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,40 - 7,28 (m, 2H), 4,95 - 4,84 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

[0315] Paso F: A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-fluoro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,30 g, 4,00 mmol, 1,00 *eqv.*) en diclorometano (5,00 ml) se añadió

ácido clorhídrico (4,00 M en 1,4-dioxano, 5,00 ml, 5,0 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto (*R*)-1-(5-fluoro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (700 mg, 2,81 mmol, rendimiento del 70,4 %, pureza del 88,9 %, sal de HCl) como un aceite amarillo, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

INTERMEDIO AD



[0316] Paso A: A una solución de 3-bromo-2,5-difluorobenzaldehído (4,00 g, 18,1 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,07 g, 25,3 mmol, 1,40 *eqv.*) en THF (50,0 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (8,26 g, 36,2 mmol, 7,51 ml, 2,00 *eqv.*) y 1,2-dimetoxietano (1,63 g, 18,1 mmol, 1,88 ml, 1,00 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C y se diluyó lentamente con acetato de etilo (50,0 ml) y agua (5,00 ml) para obtener una suspensión. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y luego se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 hasta 10/1) para obtener (*S*)-*N*-(3-bromo-2,5-difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,70 g, 17,6 mmol, rendimiento del 97,1 %) como un sólido blanco.

[0317] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 5,2 (8,8 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

[0318] Paso B: A una solución de (*S*)-*N*-(3-bromo-2,5-difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,50 g, 17,0 mmol, 1,00 *eqv.*) en DCM (60,0 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M, 17,0 ml, 3,00 *eqv.*) gota a gota a -60 °C y luego la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio (50,0 ml) y la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 2/1) para obtener (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-bromo-2,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,50 g, 10,3 mmol, rendimiento del 60,6 %) como un sólido blanco.

[0319] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 6,4, 8,8 Hz, 1H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 3,35 (br d, J = 4,0 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

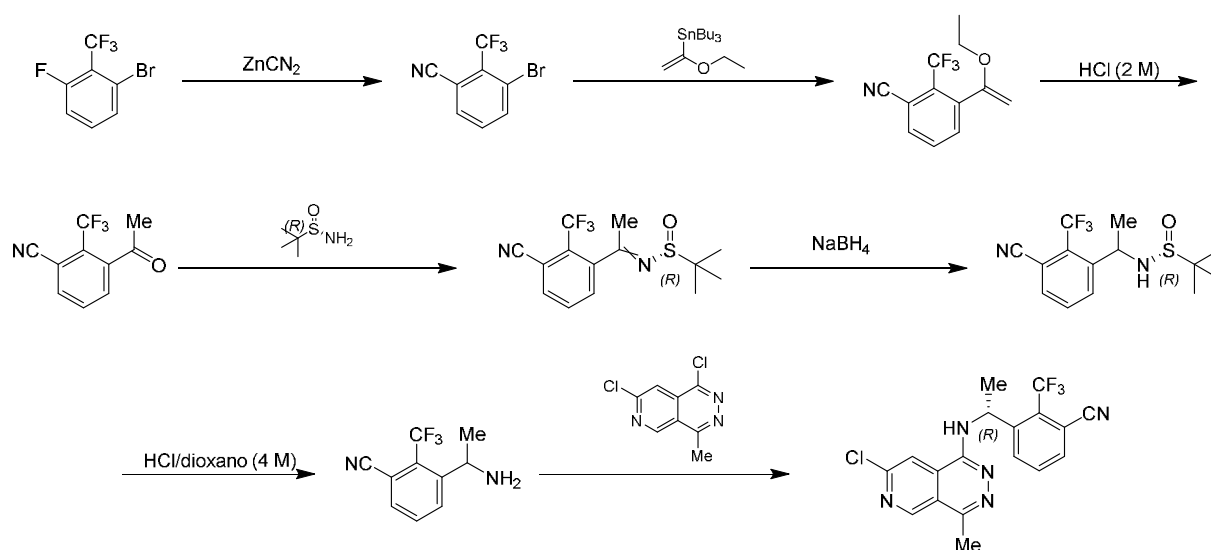
[0320] Paso C: A una solución de (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-bromo-2,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,50 g, 4,41 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (20,0 ml) y agua (5,00 ml) se añadió yodo (336 mg, 1,32 mmol, 266 μl , 0,30 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Luego la mezcla se enfrió a 25 °C y el pH se ajustó a pH = 7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución acuosa resultante se extrajo con DCM (20,0 ml $\times$ 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener (*R*)-1-(3-bromo-2,5-difluorofenil)etan-1-amina (1,20 g, bruto) como un aceite amarillo claro. Este aceite bruto se utilizó directamente sin purificación adicional.

[0321] Paso D: A una solución de (*R*)-1-(3-bromo-2,5-difluorofenil)etan-1-amina (1,20 g, 5,08 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (20,0 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,22 g, 5,59 mmol, 1,28 ml, 1,10 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 150/1 a 80/1) para obtener (*R*)-(1-(3-bromo-2,5-difluorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,30 g, 3,87 mmol, rendimiento del 76,1 %) como un sólido blanco.

[0322] Paso E: Una mezcla de *tert*-butilo (*R*)-(1-(3-bromo-2,5-difluorofenil)etil)carbamato (1,20 g, 3,57 mmol, 1,00 *eqv.*), cianuro de zinc (838 mg, 7,14 mmol, 453 μ l, 2,00 *eqv.*), zinc (23,3 mg, 357 μ mol, 0,10 *eqv.*), DPPF (396 mg, 714 μ mol, 0,20 *eqv.*) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (327 mg, 357 μ mol, 0,10 *eqv.*) en dimetilacetamida (20,0 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno (3 veces), y la mezcla se agitó a 115 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (50,0 ml $\times$ 3), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 30/1) para obtener (*R*)-(1-(3-ciano-2,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,90 g, 3,19 mmol, rendimiento del 89,3 %) como un sólido amarillo claro.

[0323] Paso F: A una solución de (*R*)-(1-(3-ciano-2,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,90 g, 3,19 mmol, 1,00 *eqv.*) en DCM (10,0 ml) se añadió TFA (4,62 g, 40,5 mmol, 3,00 ml, 12,7 *eqv.*) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10,0 ml). El pH de la solución se ajustó a pH=7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y la solución acuosa resultante se extrajo con DCM (20,0 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener (*R*)-3-(1-aminoetil)-2,5-difluorobenzonitrilo (700 mg, bruto) como un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se utilizó directamente sin purificación adicional.

INTERMEDIO AE



[0324] Paso A: A una solución de 1-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (39,0 g, 160 mmol, 1,00 *eqv.*) en dimetilsulfóxido (200 ml) se añadió cianuro de zinc (11,5 g, 176 mmol, 7,56 ml, 1,10 *eqv.*) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (1,00 l) y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (500 ml $\times$ 3), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 2/1) para obtener 3-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (29,0 g, 116 mmol, rendimiento del 72,3 %) como un sólido blanco.

[0325] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

[0326] Paso B: A una solución de 3-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (29,0 g, 116 mmol, 1,00 *eqv.*) y tributil(1-etoxivinil)estaño (50,3 g, 139 mmol, 47,0 ml, 1,20 *eqv.*) en tolueno (250 ml) se añadió Pd(PPh $_3$) $_4$ (6,70 g, 5,80 mmol, 0,05 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (500 ml) y acetato de etilo (200 ml) y finalmente se añadió fluoruro de potasio (50,0 g) sólido. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos, luego se separó la capa orgánica, se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO $_2$, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 5/1) para obtener un

producto bruto. El producto bruto se trituró con éter de petróleo (50,0 ml), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-(1-etoxivinil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (8,00 g, 33,2 mmol, rendimiento del 23,0 %) como un aceite amarillo claro.

[0327] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

[0328] Paso C: A una solución de 3-(1-etoxivinil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (7,00 g, 29,0 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió ácido clorhídrico (2,00 M, 29,0 ml, 2,00 *eqv.*) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Luego se ajustó el pH de la mezcla a pH = 8 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se diluyó aún más con agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 5/1) para obtener 3-acetil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5,30 g, 24,8 mmol, rendimiento del 85,6 %) como un aceite incoloro.

[0329] RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,25 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 8,07 - 7,94 (m, 2H), 2,60 (s, 3H).

[0330] Paso D: A una solución de 3-acetil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,00 g, 4,69 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (625 mg, 5,16 mmol, 1,10 *eqv.*) en tetrahidrofurano (2,00 ml) se añadió 1,2-dimetoxietano (423 mg, 4,69 mmol, 488 μl , 1,00 *eqv.*) y etóxido de titanio(IV) (3,21 g, 14,1 mmol, 2,92 ml, 3,00 *eqv.*) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se vertió en una mezcla de celatom (20,0 g) y bicarbonato de sodio saturado (10,0 g) en agua (100 ml). La mezcla se agitó, luego se filtró y la torta de filtración se agitó con acetato de etilo (30,0 ml) y se filtró; el procedimiento se repitió tres veces hasta que se eliminó la torta de producto. El filtrado combinado se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50,0 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 0-30 %) para obtener (*R*)-*N*-(1-(3-ciano-2-(trifluorometil)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (950 mg, 2,99 mmol, rendimiento del 63,7 %, pureza del 99,5 %) como un aceite de color amarillo claro. LCMS $[M+1]^+$: 317,1.

[0331] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,92 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,61 - 7,37 (m, 1H), 2,74 - 2,38 (m, 3H), 1,29 - 1,24 (m, 9H).

[0332] Paso E: A una solución de (*R*)-*N*-(1-(3-ciano-2-(trifluorometil)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,70 g, 5,37 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (610 mg, 16,0 mmol, 3,00 *eqv.*) en porciones bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y luego se calentó a 25 °C y se agitó durante 3 horas más. Luego, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno mientras se agitaba a 25 °C, luego se extrajo con acetato de etilo (150 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 1/1) para obtener (*R*)-*N*-(1-(3-ciano-2-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,50 g, 4,71 mmol, rendimiento del 87,7 %, mezcla de diastereómeros) como un sólido blanco. LCMS $[M+1]^+$: 319,1.

[0333] Paso F: Una mezcla de (*R*)-*N*-(1-(3-ciano-2-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,4 g, 4,40 mmol, 1,00 *eqv.*) en $\text{HCl} \cdot \text{dioxano}$ (10,0 ml) se agitó a 5 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, se formó un precipitado blanco y se filtró la suspensión. La torta de filtración se recolectó y secó al vacío para obtener 3-(1-aminoetil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (850 mg, 3,39 mmol, rendimiento del 77,1 %, sal de HCl) como un sólido blanco. LCMS $[M+1]^+$: 215,1.

[0334] RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,84 (s, 3H), 8,38 (br d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,12 - 7,95 (m, 1H), 4,64 (br d, $J=6,0$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

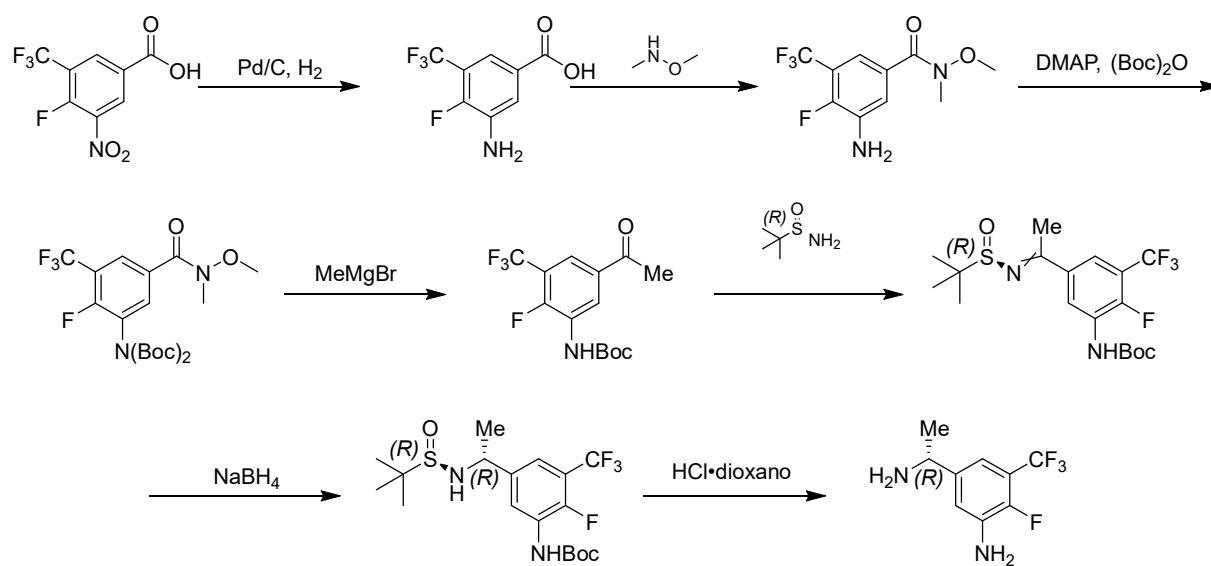
[0335] Paso G: Una mezcla de 3-(1-aminoetil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (300 mg, 1,40 mmol, 1,00 *eqv.*, sal de HCl), 1,7-dicloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazina (300 mg, 1,40 mmol, 1,00 *eqv.*), diisopropiletilamina (499 mg, 3,86 mmol, 673 μl , 2,76 *eqv.*) y fluoruro de cesio (400

mg, 2,63 mmol, 97,0 μ l, 1,88 *eqv.*) en dimetilsulfóxido (1,50 ml) se desgasicó y se purgó con nitrógeno (3 veces), y luego la mezcla se agitó a 130 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C y se añadió acetato de etilo (60,0 ml), y la solución orgánica se lavó con salmuera (30,0 ml $\times$ 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para obtener 3-(1-((7-cloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)amino)etil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (160 mg, 408 μ mol, rendimiento del 29,2 %) como un sólido blanco. LCMS $[\text{M}+1]^+$: 392,1.

[0336] El 3-(1-((7-cloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)amino)etil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (160 mg) se purificó aún más utilizando SFC [columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μ m); fase móvil: fase A: (0,1 % de NH_4OH) en MeOH, fase B: CO_2 ; B%: 20 %-20 %] para obtener el primer isómero eluyente como (*R*)-3-(1-((7-cloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)amino)etil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (62,0 mg, 158 μ mol, rendimiento del 39,0 %) como un sólido blanco. LCMS $[\text{M}+1]^+$: 392,1.

[0337] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 9,24 (d, J =0,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J =0,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 1H), 5,74 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

INTERMEDIO AF



[0338] Paso A: A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (2,00 g, 7,90 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (15,0 ml) se añadió paladio sobre carbono (7,90 mmol, 10 % de pureza, 1,00 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (15 Psi). Luego, la mezcla se filtró y concentró a presión reducida para obtener el compuesto de ácido 3-amino-4-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (1,60 g, 7,17 mmol, rendimiento del 90,8 %) como un sólido blanco.

[0339] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 5,95 - 5,89 (m, 2H).

[0340] Paso B: A una solución de ácido 3-amino-4-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (1,50 g, 6,72 mmol, 1,00 *eqv.*) y *N,O*-dimetilhidroxilamina (830 mg, 13,45 mmol, 2,00 *eqv.*) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 ml) se añadió HATU (5,11 g, 13,5 mmol, 2,00 *eqv.*) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,61 g, 20,2 mmol, 3,50 ml, 3,00 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (50,0 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50,0 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para obtener el compuesto 3-amino-4-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (1,50 g, 5,64 mmol, rendimiento del 83,9 %) como un aceite amarillo.

[0341] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,38 - 7,34 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,36 (s, 3H)

[0342] Paso C: A una solución de 3-amino-4-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (1,50 g, 5,64 mmol, 1,00 *eqv.*) en diclorometano (10,0 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,69 g, 16,9 mmol, 3,88 ml, 3,00 *eqv.*) y 4-dimetilaminopiridina (688 mg, 5,64 mmol, 1,00 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50,0 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50,0 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para obtener el compuesto (terc-butoxicarbonil)(2-fluoro-5-(metoxi(metil)carbamoil)-3-

(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (2,00 g, 4,29 mmol, rendimiento del 76,1 %) como un aceite amarillo.

[0343] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,42 (s, 18H).

[0344] Paso D: A una solución de (terc-butoxicarbonil)(2-fluoro-5-(metoxi(metil)carbamoil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (1,80 g, 3,86 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (3,00 M, 3,86 ml, 3,00 *eqv.*) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para obtener el compuesto (5-acetil-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (1,10 g, 3,42 mmol, rendimiento del 88,7 %) como un aceite amarillo.

[0345] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

[0346] Paso E: A una solución de (5-acetil-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (1,10 g, 2,61 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (950 mg, 7,83 mmol, 3,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadieron isopropóxido de titanio(IV) (1,48 g, 5,22 mmol, 1,54 ml, 2,00 *eqv.*) y 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano (1,87 g, 13,97 mmol, 2,00 ml, 5,35 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se diluyó con agua (50,0 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50,0 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para obtener el compuesto (*R*)-(5-(1-((*tert*-butilsulfinil)imino)etil)-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,36 mmol, rendimiento del 90,1 %) como un aceite amarillo.

[0347] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,33 (s, 9H).

[0348] Paso F: A una solución de (*R*)-5-(1-(((*tert*-butilsulfinil)imino)etil)-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,36 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (268 mg, 7,07 mmol, 3,00 *eqv.*) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se diluyó con agua (50,0 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50,0 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para obtener el compuesto (5-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)etil)-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (620 mg, 1,45 mmol, rendimiento del 61,7 %) como un sólido blanco.

[0349] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,56 - 5,53 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 12H), 1,24 (s, 9H).

[0350] Paso G: A una solución de (5-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)etil)-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (620 mg, 1,45 mmol, 1,00 *eqv.*) en diclorometano (5,00 ml) se añadió clorhidrato (4,00 M en 1,4-dioxano, 5,00 ml, 13,76 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto (*R*)-5-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (280 mg, 1,24 mmol, rendimiento del 85,5 %, pureza del 98,6 %, sal de HCl) como un aceite amarillo. Este compuesto se utilizó directamente sin purificación adicional.

INTERMEDIO AG

[0352] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,65 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

86

sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo / acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para obtener 4,6-dicloropicolinaldehído (1,60 g, 9,09 mmol, rendimiento del 67,4 %) como un aceite rojo.

[0354] RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,87 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

[0355] Paso C: A una solución de 4,6-dicloropicolinaldehído (1,10 g, 6,25 mmol, 1,00 *eqv.*) en diclorometano (10,0 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,01 g, 12,5 mmol, 1,65 ml, 2,00 *eqv.*) gota a gota a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Luego, la mezcla se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10,0 ml) a $25\text{ }^\circ\text{C}$ y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (10,0 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,00 ml $\times$ 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 20/1) para obtener 2,4-dicloro-6-(difluorometil)piridina (1,00 g, 5,05 mmol, rendimiento del 80,8 %) como un aceite amarillo.

[0356] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,75 (s, 1H), 7,74(s, 1H), 6,82 - 6,55 (m, 1H).

[0357] Paso D: A una solución de tributil(1-etoxivinil)estaño (2,01 g, 5,56 mmol, 1,88 ml, 1,00 *eqv.*) y 2,4-dicloro-6-(difluorometil)piridina (1,10 g, 5,56 mmol, 1,00 *eqv.*) en dioxano (10,0 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (390 mg, 556 μmol , 0,10 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a $25\text{ }^\circ\text{C}$ y se vierte lentamente en una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio (20,0 ml). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml $\times$ 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml $\times$ 2), se secaron con sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 20/1) para obtener 4-cloro-2-(difluorometil)-6-(1-etoxivinil)piridina (1,20 g, 5,14 mmol, rendimiento del 92,5 %) como un aceite amarillo que se utilizó directamente en el siguiente paso.

[0358] A una solución de 4-cloro-2-(difluorometil)-6-(1-etoxivinil)piridina (1,00 g, 4,28 mmol, 1,00 *eqv.*) en dioxano (5,00 ml) se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (2,00 M, 4,28 ml, 2,00 *eqv.*) a $20\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se agitó a $20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Luego, el pH de la

mezcla se ajustó a pH = 8 mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado (15,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo / acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para obtener 1-(4-cloro-6-(difluorometil)piridin-2-il)etan-1-ona (800 mg, 3,89 mmol, rendimiento del 90,9 %) como un sólido blanco.

[0359] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,10 - 8,16 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,67 - 6,95 (m, 1H), 2,69 (s, 3H).

[0360] Paso E: A una solución de 1-(4-cloro-6-(difluorometil)piridin-2-il)etan-1-ona (0,85 g, 4,13 mmol, 1,00 *eqv.*) y carbamato de *terc*-butilo (1,45 g, 12,4 mmol, 3,00 *eqv.*) en dioxano (6,00 ml) se añadió carbonato de cesio (2,69 g, 8,27 mmol, 2,00 *eqv.*), XPhos (394 mg, 827 μmol, 0,20 *eqv.*) y acetato de paladio (92,8 mg, 413 μmol, 0,10 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo / acetato de etilo = 100/1 a 10/1) para obtener (2-acetil-6-(difluorometil)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,49 mmol, rendimiento del 84,5 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1]⁺: 287,1.

[0361] Paso F: A una solución de (2-acetil-6-(difluorometil)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,49 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (508 mg, 4,19 mmol, 1,20 *eqv.*) en THF (10,0 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (7,97 g, 34,9 mmol, 7,24 ml, 10,0 *eqv.*) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 12 horas. Luego la mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (5,00 ml), luego se filtró la suspensión y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 hasta 5/1) para obtener (*S*)-(2-(1-((*terc*-butilsulfinil)imino)etil)-6-(difluorometil)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,57 mmol, rendimiento del 73,5 %) como un sólido amarillo.

[0362] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,52 - 6,82 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,35 (s, 9H).

[0363] Paso G: A una solución de (*S*)-(2-(1-(((*terc*-butilsulfinil)imino)etil)-6-(difluorometil)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,57 mmol, 1,00 *eqv.*) en THF (10,0 ml) se añadió L-selectride (1,0 M, 976 mg, 5,14 mmol, 1,12 ml, 2,00 *eqv.*) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 - 20 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15,0 ml) y se agitó durante 10 minutos, luego se extrajo con acetato de etilo (15,0 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15,0 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 hasta 5/1) para obtener (2-((*R*)-1-(((*S*)-*terc*-butilsulfinil)amino)etil)-6-(difluorometil)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (550 mg, 1,26 mmol, rendimiento del 49,0 %, pureza del 89,5 %) como un sólido blanco.

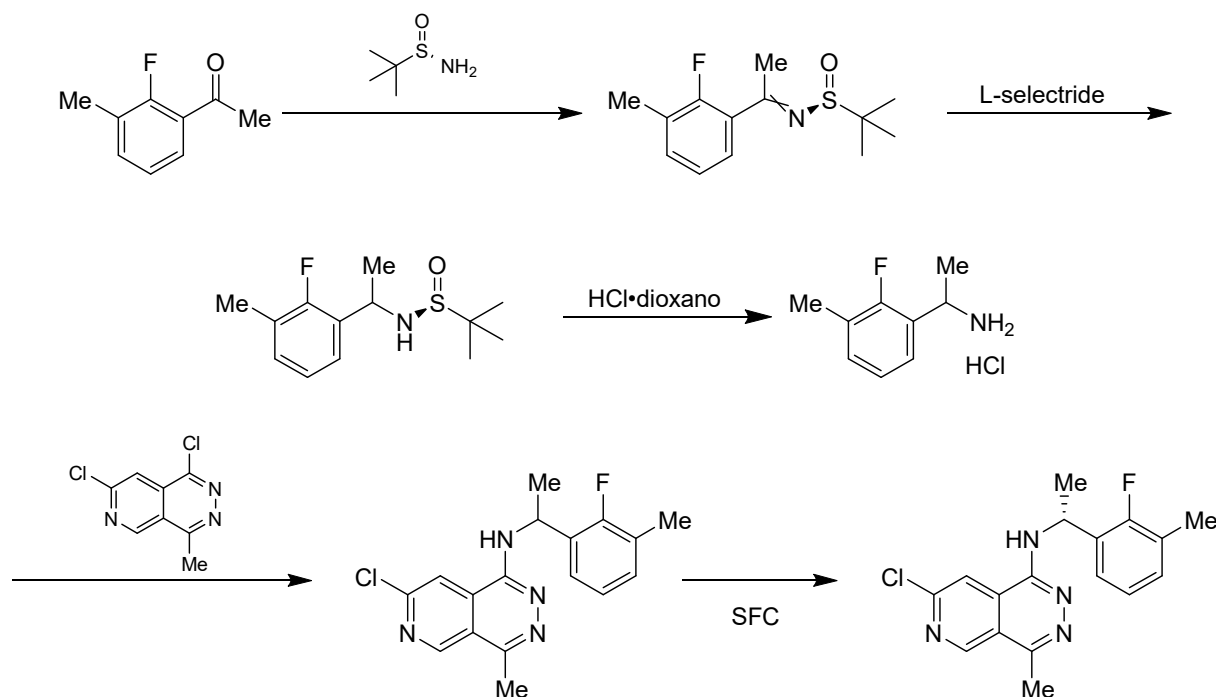
[0364] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,41 - 6,77 (m, 1H), 4,55 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).

[0365] SFC: Columna: Chiralcel OD-3 50 × 4,6 mm D.I., 3 μm Fase móvil: Fase A para CO₂ y Fase B para MeOH (0,05 % de DEA); Elución en gradiente: MeOH (0,05 % de DEA) en CO₂ del 5 % al 40 % Velocidad de flujo: 3 ml/min; Detector: Temperatura de la columna de PDA: 35 °C; Contrapresión: 100 Bar.

[0366] Paso H: Una solución de (2-((*R*)-1-(((*S*)-*terc*-butilsulfinil)amino)etil)-6-(difluorometil)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (450 mg, 1,15 mmol, 1,00 *eqv.*) en ácido clorhídrico/dioxano (2,00 ml) se agitó a 0 - 20 °C durante 1 hora. Luego la mezcla se concentró a presión reducida para obtener una mezcla de (*R*)-2-(1-aminoetil)-6-(difluorometil)piridin-4-amina y (2-((*R*)-1-(((*S*)-*terc*-butilsulfinil)amino)etil)-6-(difluorometil)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo, como un sólido blanco que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LCMS [M+1]⁺: 288,2.

[0367] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,82 - 6,51 (m, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 2H), 1,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,54 (s, 9H).

INTERMEDIO AH



[0368] Paso A: A una solución de 1-(2-fluoro-3-metilfenil)etan-1-ona (1,00 g, 6,57 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,04 g, 8,54 mmol, 1,30 *eqv.*) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se añadieron óxido de tetraisopropilo de titanio (3,73 g, 13,1 mmol, 3,88 ml, 2,00 *eqv.*) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (40,0 ml) para obtener una suspensión después de agitar durante 10 minutos, la suspensión se filtró, la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 2/1) para obtener (*S*)-*N*-(1-(2-fluoro-3-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,50 g, 5,87 mmol, rendimiento del 89,4 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+1]⁺: 256,2.

[0369] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,46 (br t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 2,76 (br d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,31 (s, 9H).

[0370] Paso B: A una solución de (*S*)-*N*-(1-(2-fluoro-3-metilfenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,50 g, 5,87 mmol, 1,00 *eqv.*) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se añadió L-selectride

(1,0 M, 11,7 mmol, 11,8 ml, 2,00 *eqv.*) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10,0 ml) lentamente y se agitó durante 10 minutos, y la solución mixta resultante se extrajo con acetato de etilo (10,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 1/1) para obtener (*S*)-*N*-(1-(2-fluoro-3-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (900 mg, 3,50 mmol, rendimiento del 59,5 %) como un aceite amarillo. LCMS $[M+1]^+$: 258,4.

[0371] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,85 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 6,8 (Hz, 3H), 1,20 (s, 9H).

[0372] Paso C: A una solución de (*S*)-*N*-(1-(2-fluoro-3-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (900 mg, 3,50 mmol, 1,00 *eqv.*) en diclorometano (5,00 ml) se añadió HCl (4,00 M en 1,4-dioxano, 5,00 ml, 5,72 *eqv.*) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para obtener 1-(2-fluoro-3-metilfenil)etan-1-amina (390 mg, bruta, sal de clorhidrato) como un sólido amarillo que se utilizó directamente sin purificación adicional.

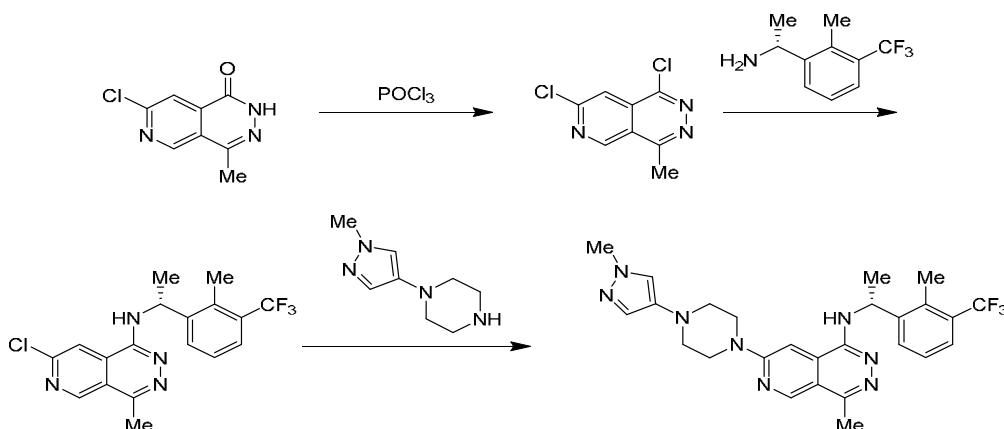
[0373] A una solución de 1-(2-fluoro-3-metilfenil)etan-1-amina (300 mg, 1,96 mmol, 1,00 *eqv.*, sal de clorhidrato), 1,7-dicloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazina (419 mg, 1,96 mmol, 1,00 *eqv.*), *N,N*-diisopropiletilamina (506 mg, 3,92 mmol, 2,00 *eqv.*) y fluoruro de potasio (341 mg, 5,87 mmol, 0,14 ml, 3,00 *eqv.*) en dimetilsulfóxido (5,00 ml) se agitaron a 130 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se vertió en agua (20,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20,0 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm ; fase móvil: fase A: agua (HCl al 0,05 %), fase B: acetonitrilo; B%: 14 %-44 %] para obtener 7-cloro-*N*-(1-(2-fluoro-3-metilfenil)etil)-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina (100 mg, 0,30 mmol, rendimiento del 23,2 %) como un sólido amarillo. LCMS $[M+1]^+$: 331,2.

[0374] Una 7-cloro-*N*-(1-(2-fluoro-3-metilfenil)etil)-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina racémica (200 mg, 0,60 mmol, 1,00 *eqv.*) se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm, 10 μm); fase móvil: fase A: 0,1 % de NH₄OH en MeOH, fase B: CO₂; B%: 30 %-30 %) para obtener (*R*)-7-cloro-*N*-(1-(2-fluoro-3-metilfenil)etil)-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina como primer isómero eluyente (80,0 mg, 0,24 mmol, rendimiento del 40,0 %) como un sólido amarillo.

[0375] Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar con más detalle determinadas modalidades de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 12-1

(*R*)-4-metil-7-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperazin-1-il)-*N*-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina



[0376] Paso A: Una solución de 7-cloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazin-1(2*H*)-ona (5,00 g, 25,6 mmol, 1,00 *eqv.*) en POCl₃ (137 g, 893 mmol, 83,0 ml, 34,9 *eqv.*) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (9,91 g, 76,7 mmol, 13,4 ml, 3 *eqv.*) gota a gota a 25 °C, luego la reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Después de este tiempo la mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío para obtener un residuo, el residuo se diluyó con acetato de etilo (300 ml) a 0 °C, se ajustó a pH = 7 con la adición lenta de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secaron con sulfato de

sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para obtener 1,7-dicloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazina (4,10 g, 19,2 mmol, rendimiento del 74,9 %) como un sólido rosa.

[0377] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,65 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 3,02 (s, 3H).

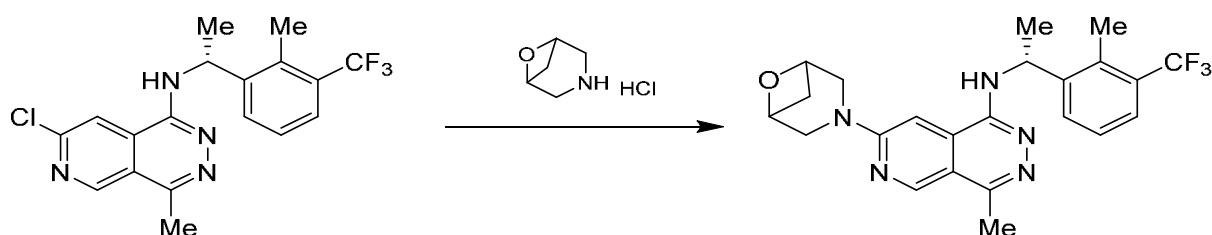
[0378] Paso B: A una solución de 1,7-dicloro-4-metilpirido[3,4-*d*]piridazina (300 mg, 1,40 mmol, 1,00 *eqv.*) y (*R*)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (285 mg, 1,40 mmol, 1,00 *eqv.*) en DMSO (5,00 ml) se añadió fluoruro de potasio (244 mg, 4,20 mmol, 98,5 μl, 3,00 *eqv.*) y *N,N*-diisopropiletilamina (543 mg, 4,20 mmol, 732 μl, 3,00 *eqv.*). La mezcla se agitó a 130 °C durante 12 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10,0 ml × 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,00 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5/1) para obtener (*R*)-7-cloro-4-metil-*N*-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina (320 mg, 840 μmol, rendimiento del 60,0 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+1]⁺: 381,0.

[0379] Paso C: Una mezcla de (*R*)-7-cloro-4-metil-*N*-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina (40,0 mg, 105 μmol, 1,00 *eqv.*), 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperazina (58,9 mg, 210 μmol, 2,00 *eqv.*, sal de TFA), carbonato de cesio (171 mg, 525 μmol, 5,00 *eqv.*), RuPhos Pd G3 (8,79 mg, 10,5 μmol, 0,10 *eqv.*) en dioxano (1,00 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (15,0 ml) a 20 °C y luego se extrajo con acetato de etilo (5,00 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,00 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 mm × 3 μm; fase móvil: fase A: agua (0,04 % de HCl), fase B: acetonitrilo; gradiente: B%: 30 %-60 %) para obtener (*R*)-4-metil-7-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperazin-1-il)-*N*-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina (9,51 mg, rendimiento del 15,1 %, sal de HCl) como un sólido de color amarillo claro. LCMS [M+1]⁺: 511,1.

[0380] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,00 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,63 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 4H), 2,56 (s, 6H), 1,55 (d, J = (6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 12-2

7-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-4-metil-*N*-((*R*)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina



[0381] A una solución de (*R*)-7-cloro-4-metil-*N*-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina (50,0 mg, 131 μmol , 1,00 eqv.) y 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano (35,6 mg, 263 μmol , 2,00 eqv., HCl) en dioxano (2,00 ml) se añadió carbonato de cesio (171 mg, 525 μmol , 4,00 eqv.), RuPhos (6,10 mg, 13,1 μmol , 0,10 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,00 mg, 6,60 μmol , 0,05 eqv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas, luego se enfrió a 25 $^\circ\text{C}$, se filtró y el filtrado se inactivó con agua (10,0 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; fase móvil: fase A: agua (10 mM de NH_4HCO_3), fase B: acetonitrilo; gradiente: B%: 30 %-60 %) para obtener 7-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-4-metil-*N*-((*R*)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-amina (8,64 mg, 18,9 μmol , rendimiento del 14,4 %) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M}+1]^+$: 444,1.

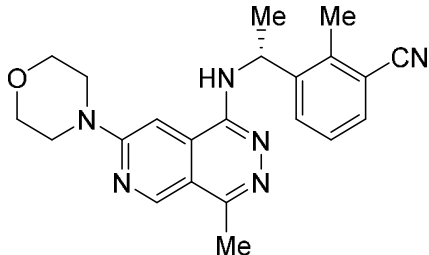
[0382] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,03 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,66 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J

= 6,4 Hz, 2H), 3,91 - 3,90 (m, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 2,57 (s, 6H), 1,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,55 (d, $J = 7,2$ (Hz, 3H).

[0383] Condiciones de la SFC: Chiralcel OD-3 3 μm , 0,46 cm de d.i. $\times$ 5 cm L; Fase móvil: A para SFC CO₂ y B para MeOH (0,05 % de isopropilamina); Gradiente: B en A del 10 % al 40 % en 3 minutos; Velocidad de flujo: 4,0 ml/min; Temperatura de la columna: 35 °C; Longitud de onda: 220 nm; Contrapresión del sistema: 100 bar.

[0384] Siguiendo las enseñanzas del Esquema de Reacción General III, y el procedimiento descrito para la preparación de los Ejemplos 12-1 y 12-2, se preparó el siguiente compuesto del Ejemplo 12-10 que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Ej. nro.º	Estructura	Datos espectrales
12-10	 (<i>R</i>)-2-metil-3-(1-((4-metil-7-morfolinopirido[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-il)amino)etil)benzonitrilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9,00 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,2$ 7,6, Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 3,74 - 3,83 (m, 4H), 3,63 - 3,73 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS [M+1]⁺: 389,1

[0385] La sal fumárica de MRTX-0902 se preparó haciendo reaccionar MRTX-0902 con ácido fumárico en presencia de un disolvente.

[0386] La sal de maleato de MRTX-0902 se puede preparar utilizando técnicas similares, por ejemplo, haciendo reaccionar MRTX-0902 con ácido maleico en presencia de un disolvente.

EJEMPLO A

[0387] Este ejemplo ilustra que los compuestos ejemplares de la presente invención se unen a SOS1 y evitan que un ligando trazador marcado ocupe el sitio de unión de SOS1.

[0388] La capacidad de los compuestos proporcionados para unirse a SOS1 se midió utilizando un ensayo de desplazamiento HTRF. Un polipéptido SOS1 humano recombinante (que corresponde a los aminoácidos 560-1049, expresado en E. Coli con His-TEV-AviTag-SOS1 N-terminal (PM=59,4 kDa) y estreptavidina marcada con lantánido (CisBio) se incubó con un compuesto proporcionado ejemplar (en una solución estándar de DMSO) en tampón (25 mM de HEPES pH 7,5, 25 mM de NaCl, 1 mM de DTT, Brij 35 al 0,01 %, BSA al 0,02 %, DMSO al 0,1 %). Luego de una incubación de 10 a 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución compuesta por un trazador marcado con Cy5 hecho a medida y MAb Anti-6HIS Tb cryptate Gold (Cisbio 61HI2TLA) en tampón a la solución que contenía el polipéptido SOS1 y los compuestos ejemplares proporcionados. Luego de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se midió la señal HTRF utilizando el lector de placas Clairostar (BMG Labtech) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se utilizó el filtro de excitación EX-TR y la emisión 1 se detectó a 650-610 nm y la emisión 2 a 620-610 nm. La relación HTRF se calculó utilizando la fórmula: $[\text{emisión 1/emisión 2}] * 10000$.

[0389] Las señales de fondo se calcularon a partir de un pocillo con un inhibidor de 10 μM , conocido por inhibir el 100 % a esa concentración. Las señales de fondo restadas se convirtieron en % de unión en relación con los controles de DMSO. Los datos se analizaron utilizando el software XLFIT (IDBS) utilizando una ecuación de Morrison para la unión competitiva y se generaron K_i para los compuestos proporcionados.

[0390] Por ejemplo 12-10, K_i (nM) fue 1,78.

[0391] Por consiguiente, los compuestos ejemplares de la presente invención inhibieron potentemente la unión de un trazador marcado con SOS1 a la proteína SOS1.

EJEMPLO B

[0392] Este ejemplo ilustra que los compuestos ejemplares de la presente invención previenen el intercambio de nucleótidos de GTP mediado por KRas a través de SOS1 para inhibir la actividad de KRas, inhibiendo de ese modo la generación del efector aguas abajo pERK.

[0393] Se sembraron células MKN1 (15.000/s) o H358 (30.000/s) en una placa de cultivo celular de 96 pocillos de fondo plano transparente y negro (Corning, n.º 3904) y se incubaron a

37 °C durante la noche. El día 1 del ensayo, las células fueron dosificadas con los compuestos de la invención con una concentración inicial de 10 µM y diluidas en serie 3x para un total de 9 concentraciones. Las células se incubaron durante aproximadamente 0,5-1 hora con los compuestos solubilizados en DMSO a 37 °C. Las células se fijaron inmediatamente añadiendo 50 µl de formaldehído al 4 % a todos los pocillos en una campana extractora y las placas se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el formaldehído de las placas y se añadieron 150 µl de metanol helado para permeabilizar las células durante 10 minutos a -20 °C. Se eliminó el metanol de cada una de las placas y cualquier líquido restante en la placa golpeándola contra toallas de papel. Luego, las células se bloquearon con 150 µl de tampón de bloqueo Odyssey (LI-COR Biosciences n.º 927-50010) usando Tween al 0,05 % durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador. Se descartó el tampón de bloqueo y se añadieron 50 µl de anticuerpos primarios pERK (cell signaling Technology #9101L; Conejo, 1:500) y GapDH (Millipore #MAB34; Ratón, 1:5000) diluidos en un tampón de bloqueo Odyssey. Las placas se incubaron durante la noche a 4 °C en un agitador.

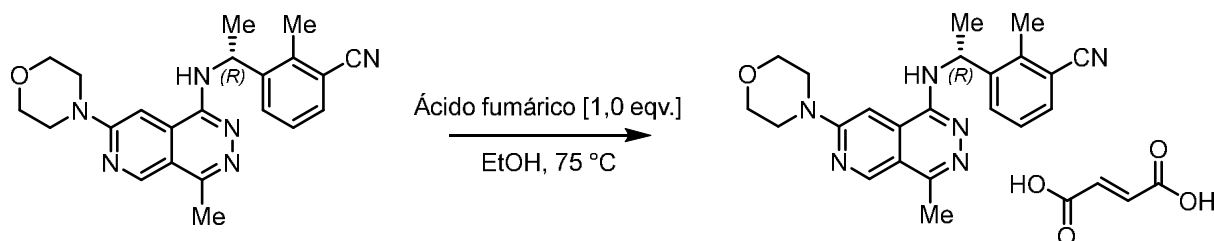
[0394] El segundo día del Ensayo, se eliminó la solución de anticuerpo primario. Cada placa se lavó 3 veces con 150 µl de 1x PBST (PBS + 0,1 % de Tween 20) y se incubó con 50 µl de anticuerpos secundarios: Anti-conejo (LI-COR Biosciences #926-32211) y anti-ratón (LI-COR Biosciences #68070) a una dilución de 1:800 en tampón de bloqueo Odyssey con Tween a temperatura ambiente en un agitador durante 2 horas (protegido de la luz). Se eliminó la solución de anticuerpo secundario y cada placa se lavó con PBST 3 veces. Se descartó todo el líquido restante y se tomó una imagen de la placa utilizando la máquina Licor Odyssey de acuerdo con las instrucciones del fabricante, usando una longitud de enfoque establecida en 3 mm y filtros de 800 nm y 700 nm. Los valores de escaneo normalizados de GAPDH para cada pocillo se dividieron por el promedio de los pocillos del vehículo para obtener el % de inhibición de pERK. Luego se calcularon los valores de IC₅₀ con el software Graph pad Prism.

[0395] El IC₅₀ (nM) para el Ejemplo 12-10 fue 46.

[0396] Este resultado ilustra que los compuestos de la presente invención son capaces de inhibir potentemente la activación y formación de pERK mediada por KRas, bloqueando de ese modo la señalización intracelular mediada por KRas.

EJEMPLO C

Preparación de una sal de fumarato de MRTX0902



[0087] A un reactor de 500 L se añadió (R)-2-metil-3-(1-((4-metil-7-morfolinopirido[3,4-d]piridazin-1-il)amino)etil)benzonitrilo [7,85 kg, 20,2 mol, 1,0 eqv.] y EtOH [86,4 L]. La suspensión se calentó a 75 °C. Se añadió material de siembra cristalino [39,5 g] del producto final. Luego se añadió gota a gota una solución preparada de ácido fumárico [2,40 kg, 20,2 mol, 1,0 eqv.] en etanol acuoso al 95 % [52,2 L]. Se observó cristalización tras la adición de la solución de ácido fumárico y se continuó agitando a 75 °C durante 2 h después del final de la adición. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C durante 4 h y luego se continuó agitando durante 4 h a la misma temperatura. La suspensión se filtró y el sólido recolectado se enjuagó con EtOH [23,6 L]. Luego, la torta húmeda se secó a 50 °C al vacío para obtener 8,93 kg de fumarato de (R)-2-metil-3-(1-((4-metil-7-morfolinopirido[3,4-d]piridazin-1-il)amino)etil)benzonitrilo con un rendimiento del 97 %.

[0088] **M.p.:** 253,2 - 253,3 °C.

[0089] **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 4H), 3,73 - 3,66 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

[0090] **RMN ¹³C** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16,7, 17,7, 21,4, 45,0, 46,7, 65,8, 93,2, 112,3, 113,8, 118,5, 124,9, 127,0, 129,2, 130,8, 134,1, 138,7, 145,8, 147,2, 149,3, 150,8, 159,5, 166,2.

[0091] **HRMS** (ESI) calculado para C₂₂H₂₅N₆O: 389,2085 [M+H]⁺, Encontrado: 389,2085.

[0397] Si bien la invención se ha descrito en relación con modalidades específicas de la misma, se entenderá que es capaz de modificaciones adicionales y esta solicitud tiene por objeto

cubrir cualquier variación, uso o adaptación de la invención siguiendo, en general, los principios de la invención e incluyendo tales desviaciones de la presente divulgación que se encuentren dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece la invención y que puedan aplicarse a las características esenciales establecidas anteriormente en este documento, y a continuación en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.