

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 499 028**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009** **E 09778874 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014** **EP 2350026**

54 Título: **Derivados de anilino-pirimidina sustituidos con sulfoximina como inhibidores de CDK, su preparación y uso como medicamentos**

30 Prioridad:

21.10.2008 EP 08167113

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

26.09.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**LÜCKING, ULRICH;
JAUTELAT, ROLF;
SIEMEISTER, GERHARD;
SCHULZE, JULIA y
LIENAU, PHILIP**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 499 028 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de anilino-pirimidina sustituidos con sulfoximina como inhibidores de CDK, su preparación y uso como medicamentos

La presente invención se refiere a derivados seleccionados de anilino-pirimidina sustituidos con sulfoximina, a sus procedimientos de preparación y a su uso como medicamento para el tratamiento de diversas enfermedades.

Las quinasas dependientes de ciclina (CDK por sus siglas en inglés) son una familia de enzimas que juegan un papel importante en la regulación del ciclo celular y, por consiguiente, representan un objetivo especialmente interesante para el desarrollo de pequeñas moléculas inhibitoras. Los inhibidores selectivos de CDK pueden ser utilizados para el tratamiento del cáncer o de otras enfermedades que tienen como origen trastornos de la proliferación celular.

Las pirimidinas y análogos ya se han descrito como sustancias activas tal como, por ejemplo, los 2-anilino-pirimidinas como fungicidas (documento DE 4029650) o derivados de pirimidina sustituidos para el tratamiento de enfermedades neurológicas o neurodegenerativas (documento WO 99/19305). En calidad de inhibidores de CDK se describen los más diversos derivados de pirimidina, por ejemplo pirimidinas 2-amino-4-sustituidas (documento WO 01/14375), purinas (documento WO 99/02162), 5-ciano-pirimidinas (documento WO 02/04429), anilino-pirimidinas (documento WO 00/12486) y 2-hidroxi-3-N,N-dimetilaminopropoxi-pirimidinas (documento WO 00/39101).

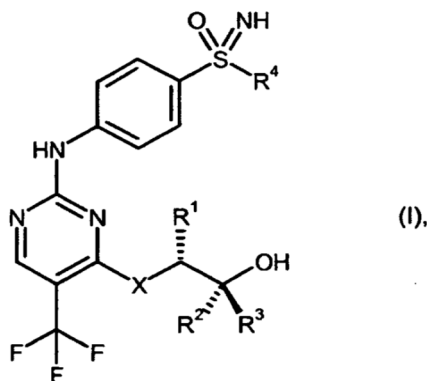
En particular, en los documentos WO 02/096888 y WO 03/076437 se dieron a conocer derivados de pirimidina que presentan efectos inhibitorios con respecto a las CDKs. Compuestos que contienen un grupo fenilsulfonamida son conocidos como inhibidores de las carboanhidrasas humanas (en particular carboanhidrasa-2) y se utilizan como diuréticos, entre otros, para el tratamiento del glaucoma. El átomo de nitrógeno y los átomos de oxígeno de la sulfonamida se unen a través de puentes de hidrógeno con el ion zinc²⁺ y el aminoácido Thr 199 en el centro activo de la carboanhidrasa-2 y, con ello, bloquean su función enzimática (A. Casini, F. Abbate, A. Scozzafava, C.T. Supuran, Bioorganic. Med. Chem. Lett. 2003, 1, 2759). El uso clínico de inhibidores de CDK que contienen un grupo fenilsulfonamida podría estar restringido por la posibilidad de la inhibición de las carboanhidrasas y un espectro de efectos secundarios resultante.

Ejemplos de sustancias activas de sulfoximina son triazoles modificados con sulfonimidoilo en calidad de fungicidas (H. Kawanishi, H. Morimoto, T. Nakano, T. Watanabe, K. Oda, K. Tsujihara, Heterocycles 1998, 49, 181) o aralkilsulfoximinas en calidad de herbicidas y plaguicidas (Shell International Research, pat. alemana 2 129 678).

El documento WO 2005/037800 describe derivados de anilino-pirimidina sustituidos con sulfoximina abiertos en calidad de inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina. Están documentadas a modo de ejemplo estructuras que en la posición 5 de la pirimidina o bien no están sustituidas, o están sustituidas con halógeno, en particular con bromo. Ninguna de las estructuras dadas a conocer específicamente presenta un sustituyente 5-trifluorometilo.

Partiendo de este estado conocido de la técnica, el problema de la presente invención es proporcionar compuestos que no sólo inhiban de una manera potente CDK, sino que también inhiban eficazmente el crecimiento del tumor. Ciertamente, la potente inhibición de CDK es una condición necesaria, pero no es premisa suficiente para una inhibición eficaz del tumor. Para ello son necesarias otras propiedades de las estructuras tales como, por ejemplo, las propiedades de penetración en la célula tumoral.

Se ha encontrado ahora que compuestos de la fórmula general (I)

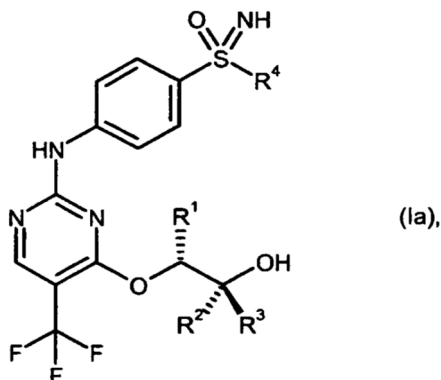


en la que

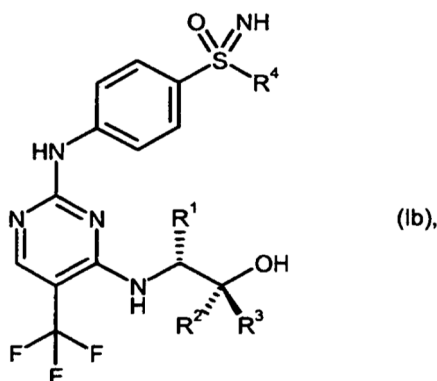
X representa -O- o -NH-, y
 R^1 representa un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, y
 R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, representa hidrógeno, un grupo metilo o etilo,

5 y R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un anillo cicloalquilo C_3-C_7 ,
 así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros,
 no sólo inhiben potentemente la CDK, sino que también inhiben el crecimiento del tumor de manera particularmente eficaz.

10 Compuestos, en los que X representa -O-, se agrupan con la fórmula (Ia).



Compuestos, en los que X representa -NH-, se agrupan con la fórmula (Ib).



La solicitud se basa en las siguientes definiciones:

15 Alquilo C_1-C_6

20 Por un grupo alquilo C_1-C_6 ha de entenderse en cada caso un radical alquilo lineal o ramificado tal como, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo o un radical hexilo.

Cicloalquilo C_3-C_7

25 Por un anillo cicloalquilo C_3-C_7 ha de entenderse un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un anillo cicloheptilo.

En la fórmula general (I) X puede representar -O- o -NH-.
 Preferiblemente X representa -O-.

30 En la fórmula general (I) R^1 puede representar un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo.
 Preferiblemente, R^1 representa un grupo metilo.

En la fórmula general (I), R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, pueden representar hidrógeno, un grupo metilo

o etilo.

Preferiblemente, R^2 y R^3 representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un grupo metilo.

De manera particularmente preferida, R^2 representa un grupo metilo y R^3 representa hidrógeno o un grupo metilo.

- 5 En la fórmula general (I), R^4 puede representar un radical alquilo C_1-C_6 o un anillo cicloalquilo C_3-C_7 .
Preferentemente, R^4 representa un grupo metilo o etilo o representa un anillo ciclopropilo.

Un subgrupo preferido de los compuestos según la fórmula general (I) son compuestos según la fórmula general (I), en la que

- 10 X representa -O- o -NH-, y
 R^1 representa un grupo metilo, y
 R^2 representa un grupo metilo, y
 R^3 representa hidrógeno o un grupo metilo, y
 R^4 representa un grupo metilo o etilo o representa un anillo ciclopropilo,
 15 así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

Los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento

- de cáncer tales como tumores sólidos, metástasis tumorales y tumores hematológicos, en particular:
 20 tumores de cabeza y cuello; pulmón y tumores bronquiales; tumores gastrointestinales tales como, p. ej., carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal, carcinoma pancreático, carcinoma hepatocelular; tumores endoquina-activos; carcinomas de mama y tumores ginecológicos; tumores urogenitales tales como, p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma de la vejiga urinaria, carcinoma de próstata; tumores de la piel; sarcomas; leucemias y linfomas.
- de enfermedades virales, así como
- 25 • de enfermedades cardiovasculares tales como estenosis, arteriosclerosis y reestenosis, reestenosis inducida por stent.

La formulación de los compuestos de acuerdo con la invención en preparaciones farmacéuticas se lleva a cabo de una manera en sí conocida, al transformar la o las sustancias activas con los coadyuvantes habituales utilizados en galénica en la forma de aplicación deseada.

- 30 En calidad de coadyuvantes pueden pasar a emplearse en este caso, por ejemplo, sustancias de soporte, cargas, disgregantes, aglutinantes, humectantes, agentes de deslizamiento, absorbentes y adsorbentes, diluyentes, disolventes, co-disolventes, emulsionantes, solubilizantes, correctores del sabor, colorantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, sales para modificar la presión osmótica o tampones. En este caso se debe hacer referencia a Remington's Pharmaceutical Science, 15ª ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Las formulaciones farmacéuticas pueden estar

- 40 en forma sólida, por ejemplo como comprimidos, grageas, píldoras, supositorios, cápsulas, sistemas transdérmicos o
 en forma semi-sólida, por ejemplo en forma de pomadas, cremas, geles, supositorios, emulsiones o
 en forma líquida, por ejemplo como disoluciones, tinturas, suspensiones o emulsiones.

- 45 Coadyuvantes en el sentido de la invención pueden ser, por ejemplo, sales, sacáridos (mono-, di-, tri-, oligo- y/o polisacáridos), proteínas, aminoácidos, péptidos, grasas, ceras, aceites, hidrocarburos, así como sus derivados, en donde los coadyuvantes pueden ser de origen natural o pueden obtenerse por vía sintética o parcialmente sintética.

Para la administración por vía oral o peroral entran en consideración, en particular, comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, pastillas, suspensiones, emulsiones o disoluciones.

- 50 Para la administración por vía parenteral entran en consideración, en particular, suspensiones, emulsiones y, sobre todo, disoluciones.

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

- 55 Por norma general, las sulfoximinas poseen una elevada estabilidad con respecto a la estructura y la configuración (C. Bolm, J.P. Hildebrand, J. Org. Chem. 2000, 65, 169).

Estas propiedades del grupo funcional permiten, a menudo, también condiciones de reacción drásticas y posibilitan una sencilla derivatización de las sulfoximinas en el nitrógeno de la imina y el carbono α . Sulfoximinas puras en cuanto a los enantiómeros también se utilizan como auxiliares en la síntesis diastereoselectiva ((a) S.G. Pyne, Sulfur Reports 1992, 12, 57; (b) C.R. Johnson, Aldrichimica Acta 1985, 18, 3).

- 60 La preparación de sulfoximinas puras en cuanto a los enantiómeros se describe, p. ej., a través de la disociación del racemato con ácido alcanfor-10-sulfónico puro en cuanto a los enantiómeros ((a) C.R. Johnson, C.W. Schroeck, J.

Am. Chem. Soc. 1973, 95, 7418; (b) C.S. Shiner, A.H. Berks, J. Org. Chem. 1988, 53, 5542). Otro método para la preparación de sulfoximinas ópticamente activas consiste en la iminación estereoselectiva de sulfóxidos ópticamente activos ((a) C. Bolm, P. Müller, K. Harms, Acta Chem. Scand. 1996, 50, 305; (b) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, J. Org. Chem. 1973, 38, 1239; (c) H. Okamura, C. Bolm, Org. Lett. 2004, 6, 1305).

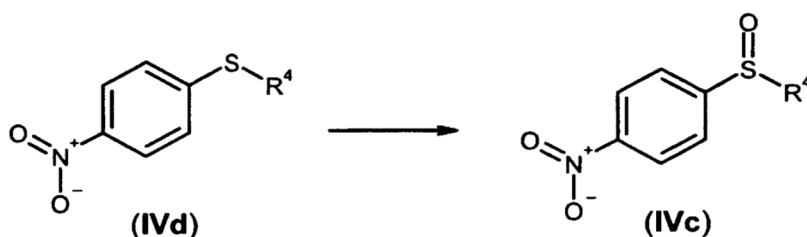
Para artículos de revisión sobre sulfoximinas véase, p. ej.: a) M. Regglin, C. Zur, Synthesis 2000, 1; (b) C.R. Johnson, Aldrichimica Acta 1985, 18, 3).

Los siguientes ejemplos explican la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, sin limitar el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos.

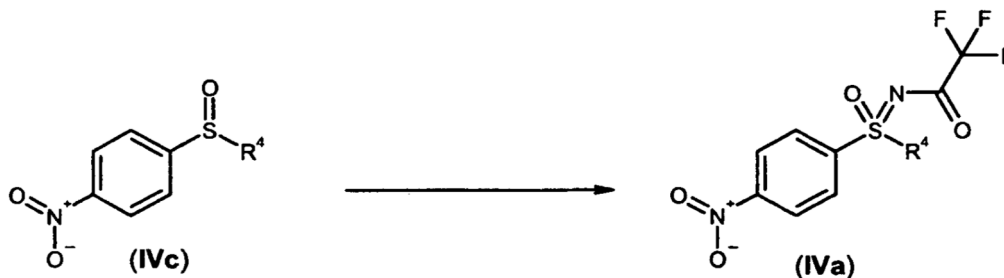
Preparación de los compuestos de fórmula (Ia) (derivados 4-O)

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante un procedimiento que se caracteriza por las siguientes etapas:

a) Oxidación de un compuesto de fórmula (IVd) en el sulfóxido de fórmula (IVc).

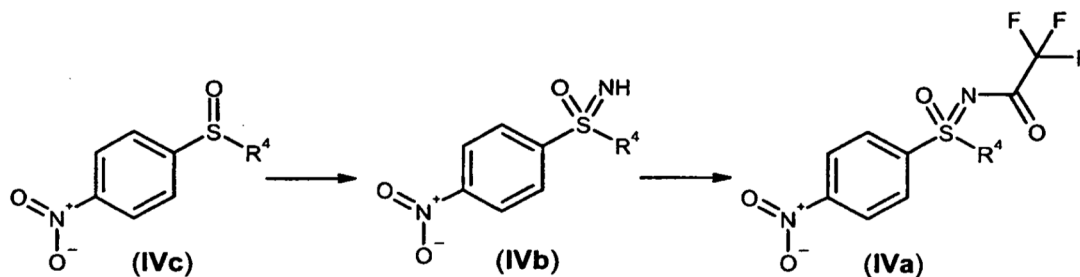


b₁) Iminación directa del sulfóxido de fórmula (IVc) para dar una sulfoximina protegida de fórmula (IVa).

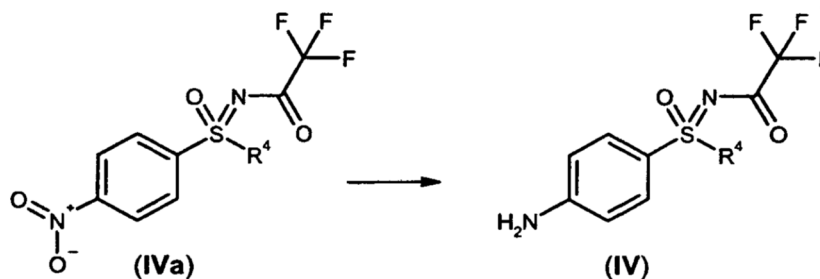


o

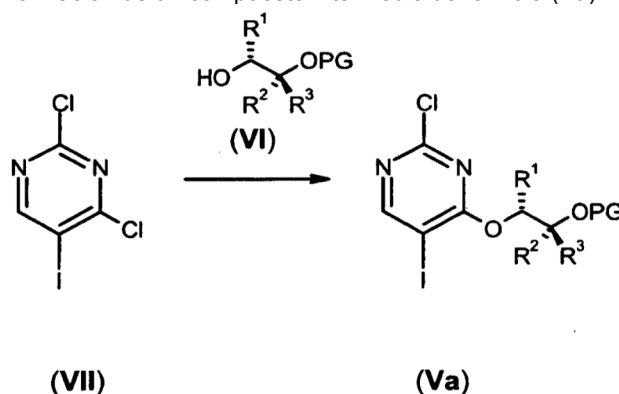
b₂) iminación del sulfóxido de fórmula (IVc) para dar una sulfoximina no protegida de fórmula (IVb) y subsiguiente introducción del grupo protector para dar un compuesto de fórmula (IVa).



c) Reducción del compuesto de fórmula (IVa) en un compuesto de fórmula (IV)



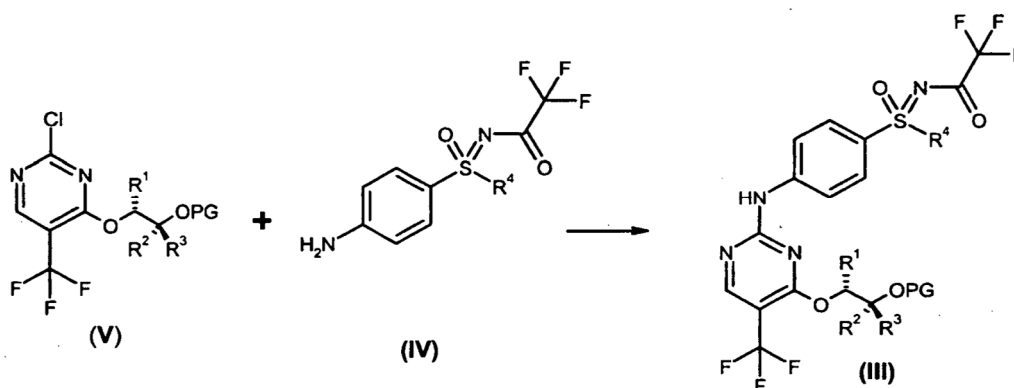
d) Funcionalización de la posición 4 de 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (VII) mediante reacción con un diol mono-protégido de fórmula (VI) bajo formación de un compuesto intermedio de fórmula (Va).



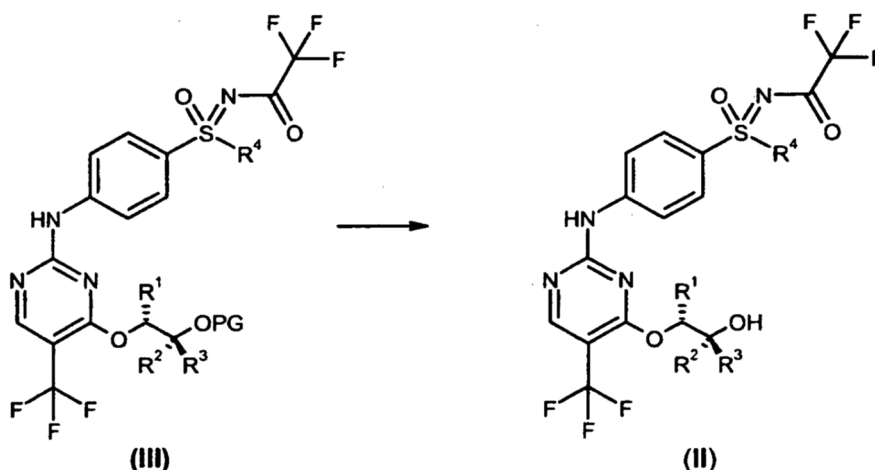
5 e) Preparación del compuesto intermedio 5-CF₃ (V).



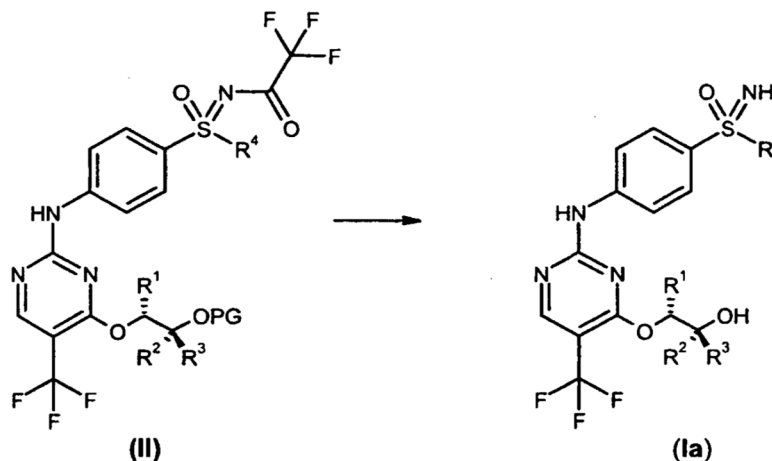
f) Acoplamiento de los compuestos de fórmulas (IV) y (V) para dar el compuesto intermedio de fórmula (III).



g) Disociación del grupo protector (PG) bajo formación de (II).



h) Disociación del grupo protector en la sulfoximina con formación de (Ia).



en donde los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 presentan los significados indicados en la fórmula general (I).

5

Etapas a) del procedimiento

Un compuesto de fórmula (IVd) se oxida en el sulfóxido de fórmula (IVc). Numerosos métodos, también estereoselectivos, están disponibles para la transformación de un tioéter en un sulfóxido (véase, p. ej.: (a) M.H. Ali et al, Synthesis 1997, 764; b) M.C. Carreno, Chem. Rev. 1995, 95, 1717; c) I. Patel et al., Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6, 225; c) N. Khair et al., Chem. Rev. 2003, 103, 3651). El uso descrito de ácido peryódico/cloruro de hierro(III) es especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula (IVc).

10

Etapas b₁) del procedimiento

La reacción de un sulfóxido de fórmula (IVc) con trifluoroacetamida en combinación con diacetato de yodobenceno, óxido de magnesio y cantidades catalíticas de acetato de rodio(II) dímero hace posible la preparación de una sulfoximina protegida de fórmula (IVa). Esta reacción es estereoespecífica y discurre bajo retención de la configuración en el estereocentro (véase: (a) H. Okamura, C. Bolm, Org. Lett. 2004, 6, 1305).

15

Etapas b₂) del procedimiento

En este caso tiene primero lugar la reacción de un sulfóxido de fórmula (IVc) para dar una sulfoximina no protegida de fórmula (IVb). Métodos adecuados son, por ejemplo:

20

a) La reacción del sulfóxido con azida de sodio / ácido sulfúrico concentrado (véase, p. ej.: (a) C.R. Johnson, P.E. Rogers, J. Org. Chem. 1973, 38, 1793).

25

b) La reacción del sulfóxido con azida de sodio / óleo (véase, p. ej.: (a) N.V. Kondratenko, O.A. Radchenko, L.M. Yagupol'ski, J. Org. Chem. URSS 1984, 20, 2051).

c) La reacción del sulfóxido con o-mesitilensulfonilhidroxilamina (MSH) (véase, p. ej.: (a) C.R. Johnson, R.A. Kirchhoff, H.G. Corkins, J. Org. Chem. 1974, 39, 2458).

La subsiguiente introducción del grupo protector, bajo formación de compuestos de fórmula (IVa) puede tener lugar, por ejemplo, como se describe, mediante la reacción con anhídrido trifluoroacético en condiciones de carácter básico.

30

Etapas c) del procedimiento

Para la subsiguiente reducción del grupo nitro aromático en un compuesto de fórmula (IV) se encuentran a disposición, en principio, una serie de condiciones de reacción (véase, p. ej.: R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, Nueva York, 1989, 411). Es particularmente adecuado, por ejemplo, el uso descrito de cloruro de titanio(III) o la hidrogenación utilizando paladio sobre carbón vegetal.

Etapas d) del procedimiento

La reacción de 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (VII) con un alcohol de fórmula (VI) hace posible la preparación de un compuesto intermedio de fórmula (Va) (véase, p. ej.: U. Lücking et al, documento WO2007/071455).

Etapas e) del procedimiento

En principio, para el intercambio de un halógeno por un grupo trifluorometilo en un compuesto heteroaromático nitrogenado se encuentran a disposición diferentes métodos (véase, p. ej.: a) G.E. Carr, R.D. Chambers, T.F. Holmes, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, 921; b) F. Cottet, M. Schlosser, Eur. J. Org. Chem. 2002, 327; c) F.G. Njoroge et al., J. Med. Chem 1997, 40, 4290).

Para la introducción en la posición 5 de la pirimidina (Va) bajo formación del compuesto intermedio (V) es particularmente adecuado el uso de yoduro de cobre (I), fluoruro de potasio y (trifluorometil)-trimetilsilano en N-metil-2-pirrolidinona y THF.

Etapas f) del procedimiento

Una 2-cloro-pirimidina de fórmula (V) se puede hacer reaccionar con una anilina de fórmula (IV) para dar un compuesto intermedio de fórmula (III) (véase, p. ej.: (a). J. Bryant et al, documento WO 2004/048343).

Etapas g) del procedimiento

La disociación del grupo protector (PG) a partir del compuesto intermedio (III) proporciona el compuesto intermedio (II) (véase, p. ej.: P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994).

Para la disociación descrita de un grupo bencilo es particularmente adecuada la hidrogenación descrita. La disociación de un grupo THP puede tener eventualmente lugar bajo las condiciones de la etapa f) del procedimiento.

Etapas h) del procedimiento

La disociación del grupo trifluoroaceto en la sulfoximina (II) proporciona el compuesto de fórmula (Ia). Particularmente adecuada para ello es la metodología descrita, utilizando carbonato de potasio en metanol a la temperatura ambiente (véase, p. ej.: (a) H. Okamura, C. Bolm, Org. Lett. 2004, 6, 1305).

Indicaciones generales

Todas las reacciones con compuestos sensibles a la oxidación o sensibles a la hidrólisis se llevaron a cabo bajo argón y con disolventes secos.

Con la excepción de los derivados de sulfoximina, la denominación de las sustancias tuvo lugar utilizando el programa *Autonom 2000 Name*, que se implementa en MDL ISIS Draw. *Autonom 2000 Name* no acepta sulfoximinas, por lo tanto, la denominación de las sulfoximinas tuvo lugar con ayuda de las Reglas de la IUPAC (IUPAC, *Nomenclature de Química Orgánica*, edición de 1979, C-6.3. Sulfóxidos y sulfonas, Regla C-633, 633.1 y sulfimidas y sulfoximidas).

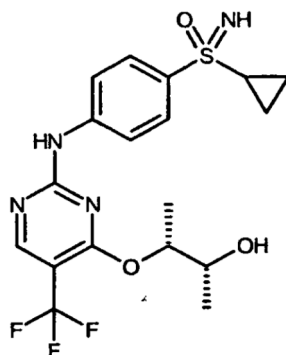
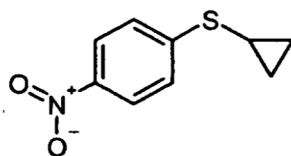
Abreviaturas

Abreviatura	Significado
Ac	Acetilo
Aloc	Aliloxycarbonilo
Boc	terc.-butiloxycarbonilo
BOM	Benciloximetilo
br	Ancho
Cl	ionización química
D	Doblete
dd	doblete de doblete
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI	ionización por electrospray
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
M	Multiplete
MEM	(2-metoxietoxi)metilo

MOM	Metoximetilo
MS	espectrometría de masas
MTM	Metiltiometilo
NMP	N-metil-2-pirrolidinona
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear: el desplazamiento químico (δ) se indica en ppm.
Pg	grupo protector que comprende grupos tales como, p. ej., TMS, TES, TBDMS, TBDPS, TIPS, bencilo, PMB, tritilo, alilo, Aloc, MOM, MTM, MEM, BOM, SEM, THP.
PMB	p-metoxibencilo
Q	Cuartete
S	Singulete
SEM	β -(trimetilsilil)etoximetilo
TBDMS	terc.-butilsilildimetilo
TBDPS	terc.-butilsilildifenilo
TEA	Trietilamina
TES	Trimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirranilo
TIPS	Triisopropilo
TMS	Trimetilsililo
tr	Triplete

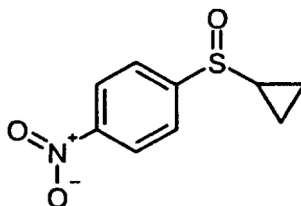
Ejemplo 1

5 **(RS)-S-ciclopropil-S-(4-[[4-[[[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil]sulfoximida**

**1a) Preparación de los productos intermedios****Compuesto 1.1****1-Ciclopropilsulfanil-4-nitro-benceno**

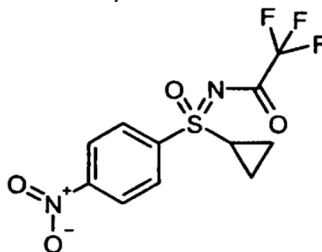
10 Una disolución de 3,00 g (40,5 mmol) de ciclopropanotiol (preparación de acuerdo con: E. Block et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3492) en 100 ml de THF / 100 ml de dietiléter se mezcló en porciones con 1,78 g (44,6 mmol) de hidruro de sodio (al 60%) y se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. A continuación tuvo lugar la
 15 adición en porciones de 6,00 g (38,7 mmol) de 1-fluoro-4-nitro-benceno. La tanda se agitó durante 2 horas a 40°C. Después de haber enfriado, la tanda se añadió a agua y se extrajo con benceno (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 95:5). Se obtuvieron 4,6 g (23,6 mmol; rendimiento: 61%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,12 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 2,35 (m, 1 H), 1,16 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Compuesto 1.2**(RS)-1-ciclopropanosulfinil-4-nitro-benceno**

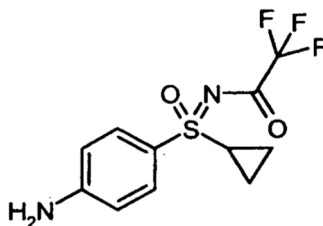
Una tanda con 7,2 g (36,88 mmol) de 1-ciclopropilsulfinil-4-nitrobenzeno en 140 ml de acetonitrilo se mezcló con 179 mg (1,11 mmol) de cloruro de hierro(III) y se agitó durante 15 minutos a la temperatura ambiente. A continuación, se mezcló en porciones a 25 °C con 9,25 g (40,57 mmol) de ácido peryódico. La tanda se agitó durante 30 minutos y después se añadió, con agitación, a una disolución saturada de tiosulfato de sodio enfriada. Se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 5,93 g (28,07 mmol; rendimiento: 76%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,41 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 2,60 (m, 1 H), 1,01 (m, 3H), 0,86 (m, 1H).

Compuesto 1.3**(RS)-S-ciclopropil-S-(4-nitrofenil)-N-(trifluoroacetil)sulfoximida**

Una suspensión a base de 15,1 g (71,53 mmol) de (RS)-1-ciclopropanosulfinil-4-nitro-benceno, 17,8 g (157,37 mmol) de trifluoroacetamida, 38,0 g (118,02 mmol) de diacetato de yodobenceno y 12,7 g (314,73 mmol) de óxido de magnesio en 801 ml de DCM se mezcló bajo argón con 1,58 g (3,58 mmol) de acetato de rodio(II) dímero, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La tanda se filtró a través de Celite con succión y se concentró. El residuo remanente se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 2:1). Se obtuvieron 18,0 g (55,97 mmol; rendimiento: 78%) del producto.

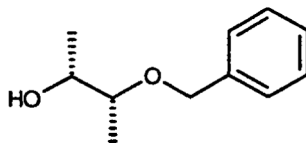
¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,49 (m, 2H), 8,25 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,18 (m, 2H).

Compuesto 1.4**(RS)-S-(4-amino-fenil)-S-ciclopropil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida**

Una disolución de 6,9 g (21,44 mmol) de (RS)-S-ciclopropil-S-(4-nitrofenil)-N-(trifluoroacetil)sulfoximida en 214 ml etanol y 39 ml de THF se mezcló con 1,4 g de paladio sobre carbono (al 10% / 50% de humedad) y se hidrogenó durante 1 hora bajo presión normal a 25 °C. Se mezcló de nuevo con 1,4 g de paladio sobre carbono, y se hidrogenó durante otras 4,5 horas a presión normal. La tanda se filtró, el filtrado se mezcló de nuevo con 1,4 g de paladio sobre carbono y finalmente se hidrogenó durante 45 minutos. La tanda se filtró y se concentró. Se obtuvieron 5,8 g (19,91 mmol; rendimiento: 93%) del producto.

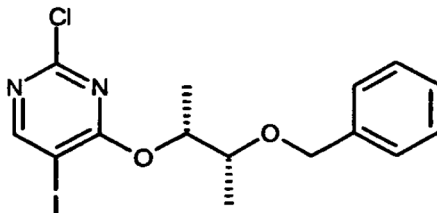
¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 7,53 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,40 (br, 2H), 3,21 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,08 (m, 2H).

Compuesto 1.5

(2R,3R)-3-benciloxi-butan-2-ol

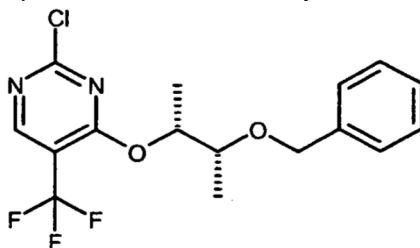
Una disolución de 4,00 g (44,4 mmol) de (2R,3R)-butan-2,3-diol en 300 ml de THF se mezcló a temperatura ambiente con 5,00 g (44,6 mmol) de terc-butilato de potasio y la tanda se sometió a reflujo durante 15 minutos. La tanda se enfrió a aprox. 50°C y se mezcló con 5,3 ml (44,6 mmol) de bromuro de bencilo. Se sometió a reflujo durante 3 horas, y luego se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La tanda se diluyó con acetato de etilo y disolución de cloruro de sodio y, a continuación, se lavó con disolución 1 N de cloruro de hidrógeno (1 vez) y disolución de cloruro de sodio (2 veces). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 3,41 g (18,9 mmol; rendimiento: 43%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 7,35 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 1,01 (d, 3H).

Compuesto 1.6
4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-yodo-pirimidin


8,55 g (47,4 mmol) de (2R,3R)-3-benciloxi-butan-2-ol en 56 ml de dietiléter se mezclaron en porciones, a 0°C y con agitación, con 2,07 g de hidruro de sodio (al 55%). Después de 10 minutos se retiró el baño de hielo y se agitó durante otros 3 minutos a temperatura ambiente. La suspensión formada se añadió a 0°C a una disolución de 6,52 g (23,7 mmol) de 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina. La tanda se agitó durante 4 horas a 40°C y, a continuación, se mezcló con una disolución diluida de cloruro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 4,12 g (9,8 mmol; rendimiento: 41%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,78 (s, 1H), 7,29 (m, 5H), 5,27 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,19 (d, 3H).

Compuesto 1.7
4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina


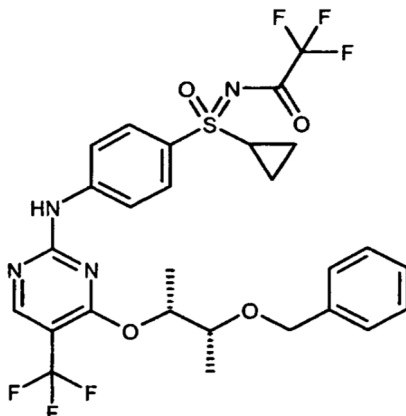
Una disolución de 4,66 g (11,1 mmol) de 4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-yodo-pirimidina en 15,8 ml de NMP y 15,8 ml de THF se mezcló, a temperatura ambiente y con agitación, con 3,82 g (20,0 mmol) de yoduro de cobre(I), 0,97 g (16,7 mmol) de fluoruro de potasio y 2,47 ml (16,7 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano. La tanda se agitó durante 5,5 horas a 80°C. Después de enfriar, la tanda se añadió a una disolución diluida de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 2,17 g (6,0 mmol; rendimiento: 54%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,81 (s, 1H), 7,21 (m, 5H), 5,40 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,70 (m, 1H),

1,28 (d, 3H), 1,13 (d, 3H).

Compuesto 1.8

(RS)-S-(4-([4-((1R,2R)-2-(benciloxi)-1-metilpropil]oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil)-S-ciclopropil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida

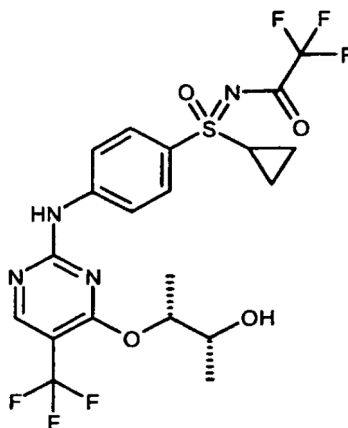


1,39 g (3,85 mmol) de 4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina y 1,35 g (4,62 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-ciclopropil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida en 18,8 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,96 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 5 horas a 80°C. Después de enfriar, la tanda se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato sódico y disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 1,32 g (2,14 mmol, rendimiento: 56%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,71 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 5,52 (m, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,37 (m, 5H), 1,16 (m, 5H).

Compuesto 1.9

(RS)-S-ciclopropil-S-(4-([4-((1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil)-N-(trifluoroacetil)sulfoximida



Una disolución de 1,31 g (2,12 mmol) de (RS)-S-(4-([4-((1R,2R)-2-(benciloxi)-1-metilpropil]oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil)-S-ciclopropil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida en 66 ml de etanol se mezcló con 1,64 g de paladio sobre carbono (al 10%) y se hidrogenó a presión normal a temperatura ambiente. La tanda se filtró y se concentró. Se obtuvieron 0,88 g (1,67 mmol, rendimiento: 79%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,45 (m, 5H), 1,15 (m, 5H).

1b) Preparación del producto final

863 mg (1,64 mmol) de (RS)-S-ciclopropil-S-(4-([4-((1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil)-N-(trifluoroacetil)sulfoximida en 35 ml de metanol se mezclaron con 1130 mg (8,20 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con disolución saturada de

cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. Se obtuvieron 709 mg (1,64 mmol) del producto bruto.

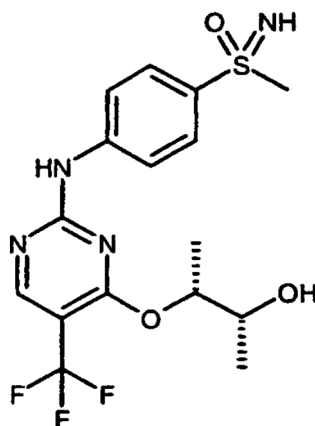
^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,50 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 5,32 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,11 (m, 4H), 0,91 (m, 3H).
MS: 431 (ES+).

La mezcla de diastereómeros se separó en los estereoisómeros puros mediante HPLC preparativa:

10	Columna:	Chiralpak IA 5 μ 250x30 mm
	Eluyentes:	hexano / etanol 8:2
	Caudal:	40,0 mL/min
	Detector:	UV 254 nm
	Temperatura:	temperatura ambiente
15	Tiempo de retención:	10,8 - 13,4 min; estereoisómero 1 (= Ejemplo 1-SI-1) 13,6 - 18,5 min; estereoisómero 2 (= Ejemplo 1-SI-2)

Ejemplo 2

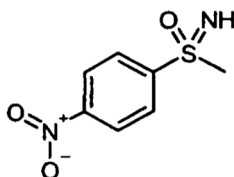
(RS)-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-S-metilsulfoximida



2a) Preparación de los productos intermedios

Compuesto 2.1

(RS)-S-(4-nitrofenil)-S-metilsulfoximida

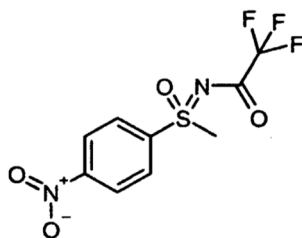


1,56 g (8,42 mmol) de 1-(metilsulfinil)-4-nitrobenceno en 20 ml de DCM se mezclaron con 0,70 g (10,76 mmol) de azida de sodio. La tanda se mezcló lentamente a 0 °C con 2,3 ml de ácido sulfúrico concentrado y, a continuación, se calentó luego a 45 °C. Después de 16 h, la tanda se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con agua se extrajo frente a DCM. La fase acuosa se ajustó a pH 11 con disolución de hidróxido de sodio al 15% y se extrajo frente a DCM (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 1,08 g (5,39 mmol; rendimiento: 63%) del producto.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,43 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 4,62 (s, 1 H), 3,18 (s, 3H).

Compuesto 2.2

(RS)-S-metil-S-(4-nitrofenil)-N-(trifluoroacetil)sulfoximida

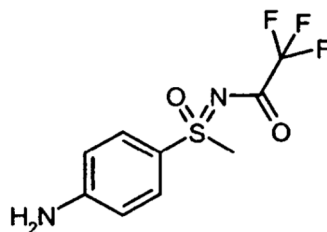


Una disolución de 1000 mg (4,99 mmol) de (RS)-S-(4-nitrofenil)-S-metilsulfoximida, 55 mg (0,45 mmol) de DMAP y 0,76 ml (5,49 mmol) de trietilamina en 32 ml de DCM se mezcló, bajo enfriamiento con hielo, gota a gota con 1,00 ml (7,08 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La tanda se agitó durante otras 2 horas en un baño de hielo. Se diluyó con DCM y se lavó con disolución de cloruro de sodio semiconcentrada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 60:40). El producto obtenido se mezcló finalmente agitando con diisopropiléter. El sólido se separó por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 1444 mg (4,87 mmol; rendimiento: 98%) del producto.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,50 (m, 2H), 8,24 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

Compuesto 2.3

(RS)-S-(4-aminofenil)-S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida

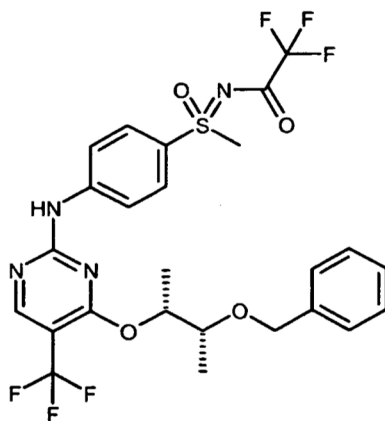


Una disolución de 1,34 g (4,52 mmol) de (RS)-S-metil-S-(4-nitrofenil)-N-(trifluoroacetil)sulfoximida en 45 ml etanol y 8 ml de THF se mezcló con 292 mg de paladio sobre carbono (al 10% / 50% de humedad) y se hidrogenó durante 45 minutos bajo presión normal a 24 °C. La tanda se filtró y se concentró. El residuo obtenido se agitó con diisopropiléter. El sólido se separó por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 1,07 g (4,03 mmol; rendimiento: 89%) del producto.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 7,54 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,35 (s, 2H), 3,55 (s, 3H).

Compuesto 2.4

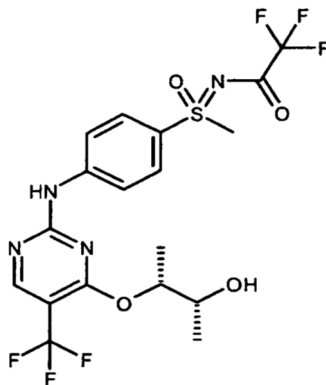
(RS)-S-(4-{[4-(((1R,2R)-2-(benciloxi)-1-metilpropil)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)-S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida



1,40 g (3,88 mmol) de 4-(((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina y 1,20 g (4,51 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida en 19,0 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,97 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 6 horas a 80 °C. Después de enfriar, la tanda se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato sódico y disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 1,76 g (2,98 mmol, rendimiento: 77%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,66 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,21 (m, 5H), 5,46 (m, 1 H), 4,57 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,72 (m, 1 H), 3,68 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,16 (d, 3H).

5 **Compuesto 2.5**
(RS)-S-(4-{[4-[[[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil]-S-metil-N-(trifluoroacetil) sulfoximida



10 Una disolución de 1,75 g (2,96 mmol) de (RS)-S-(4-{[4-[[[(1R,2R)-2-(benciloxi)-1-metilpropil]oxi]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil]-S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida en 35 ml de etanol se mezcló con 0,18 g de paladio sobre carbono (al 10%) y se hidrogenó a presión normal a temperatura ambiente. La tanda se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,40 g del producto bruto.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 5,28 (m, 1 H) , 4,86 (d, 1H), 3,83 (m, 1 H), 3,70 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,07 (d, 3H).

2b) Preparación del producto final

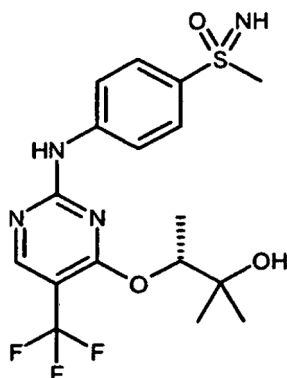
20 1,39 g (2,78 mmol) de (RS)-S-(4-{[4-[[[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi]-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]amino}fenil)-S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida en 60 ml de metanol se mezclaron con 1,92 g (13,89 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (DCM / EtOH 9:1). Se obtuvieron 862 mg (2,13 mmol, rendimiento: 77%) del producto.

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 5,27 (m, 1H) , 4,86 (d, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,07 (d, 3H).

30	Columna:	Chiralpak IC 5μ 250x20 mm
	Eluyentes:	hexano / etanol 8:2
	Tampón:	hexano / DEA al 0,1%
	Caudal:	25,0 mL/min
	Detector:	UV 280 nm
	Temperatura:	temperatura ambiente
35	Tiempo de retención:	9,5 - 12,1 min; estereoisómero 1 (= Ejemplo 2-SI-1) 13,1 - 16,0 min; estereoisómero 2 (= Ejemplo 2-SI-2)

Ejemplo 3

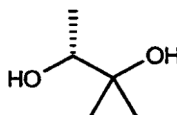
40 **(RS)-S-(4-{[4-[[[(R)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropil]oxi]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil]-S-metilsulfoximida**



3a) Preparación de los productos intermedios

Compuesto 3.1

5 (R)-2-metil-butano-2,3-diol

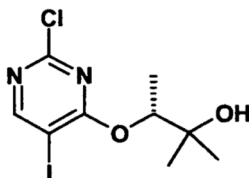


Una disolución de 10,0 g (96,1 mmol) de éster metílico del ácido (R)-(+)-láctico en 20 ml de THF se añadió lentamente gota a gota a 160 ml (480,0 mmol) de una disolución 3 N enfriada con hielo de cloruro de metilmagnesio en THF. La tanda se calentó primero lentamente a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, la tanda se añadió a una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se filtraron a través de un filtro Whatman y se concentran. Se obtuvieron 4,5 g (43,1 mmol) del producto bruto, que se empleó sin purificación adicional.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 4,21 (d, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,29 (m, 1H), 0,97 (m, 9H).

Compuesto 3.2.

(R)-3-(2-cloro-5-yodo-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-butan-2-ol

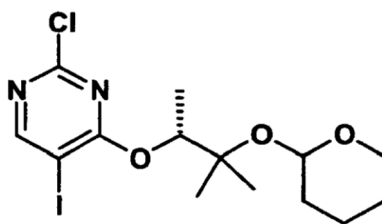


Una disolución de 4,40 g (42,3 mmol) de (R)-2-metil-butano-2,3-diol en 83 ml de dietiléter se mezcló con agitación a 0 °C en porciones con 1,84 g (42,3 mmol) de hidruro de sodio (55%) y se agitó durante 10 minutos. Se agitó durante otros 3 minutos a temperatura ambiente y la tanda se añadió, a continuación, a una disolución enfriada con hielo de 9,68 g (35,2 mmol) de 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina en 97 ml de acetonitrilo. La tanda se agitó durante 4 horas a 40°C y, después de enfriar, se mezcló con hielo y disolución saturada de NaCl. Se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 4,96 g (14,5 mmol, rendimiento: 41%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,73 (s, 1H), 4,96 (q, 1H), 4,62 (s, 1H), 1,21 (d, 3H), 1,13 (s, 6H).
ES: 343 (Cl +).

Compuesto 3.3

2-cloro-4-[(R)-1,2-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-5-yodo-pirimidina

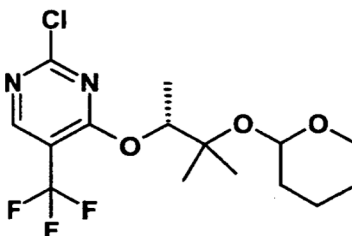


Una disolución de 4,96 g (14,5 mmol) de (R)-3-(2-cloro-5-yodo-pirimidin-4-iloxy)-2-metil-butan-2-ol en 30 ml de DCM se mezcló con 2,64 ml (29,0 mmol) de dihidropirano y 0,36 g (1,5 mmol) de tosilato de piridinio y se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. La tanda se diluyó con DCM y se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato sódico. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 5,50 g (12,9 mmol, rendimiento: 89%) de la mezcla de diastereómeros.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,75 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,31 (m, 30H).

Compuesto 3.4

2-cloro-4-[(R)-1,2-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxy)-propoxi]-5-trifluorometil-pirimidina



Una disolución de 1,00 g (2,34 mmol) de 2-cloro-4-[(R)-1,2-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxy)-propoxi]-5-yodo-pirimidina en 3,3 ml de NMP y 3,3 ml de THF se mezcló a temperatura ambiente con 1,61 g (8,44 mmol) de yoduro de cobre(I), 0,41 g (7,03 mmol) de fluoruro de potasio y 1,04 ml (7,03 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano. La tanda se agitó durante 2 horas a 90°C. Después de enfriar, la tanda se añadió a una disolución diluida de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 0,53 g (1,43 mmol, rendimiento: 61%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,84 (s, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,31 (m, 15H).

3b) Preparación del producto final

200 mg (0,54 mmol) de 2-cloro-4-[(R)-1,2-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxy)-propoxi]-5-trifluorometil-pirimidina y 87 mg (0,33 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-metil-N-(trifluoroacetil) sulfoximida en 5 ml de etanol se agitaron durante 6 horas a 70°C. La tanda se concentró por evaporación y el residuo se recogió en 11,6 ml de metanol. La disolución se mezcló con 373 mg (2,70 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC. Se obtuvieron 31 mg (0,07 mmol, rendimiento: 14%) del producto.

Columna:	XBridge C18 5μ 100x30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O / HCOOH al 0,1%		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	70% de A	30% de B
	1,00 min	70% de A	30% de B
	7,50 min	40% de A	60% de B
	7,52 min	1% de A	99% de B
	10,00 min	1% de A	99% de B
Caudal:	50,0 mL/min		
Detección:	intervalo de escaneo DAD 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, intervalo de escaneo 160-1000 m/z		
Temperatura:	TA		

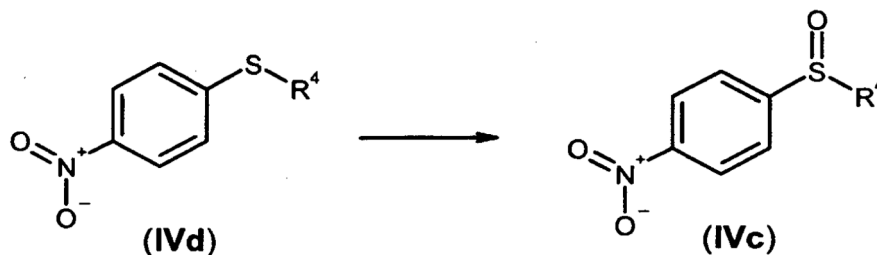
¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,48 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 5,13 (q, 1H), 4,67 (s, 1H),

4,06 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,12 (m, 6H).

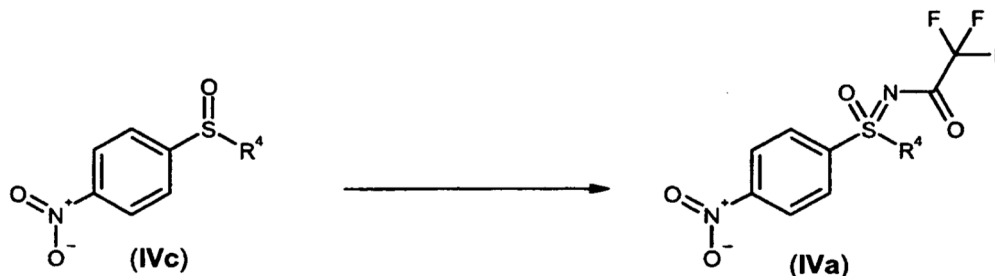
Preparación de los compuestos de la fórmula general (Ib) (derivados de 4-N)

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar por un procedimiento que se caracteriza por las siguientes etapas:

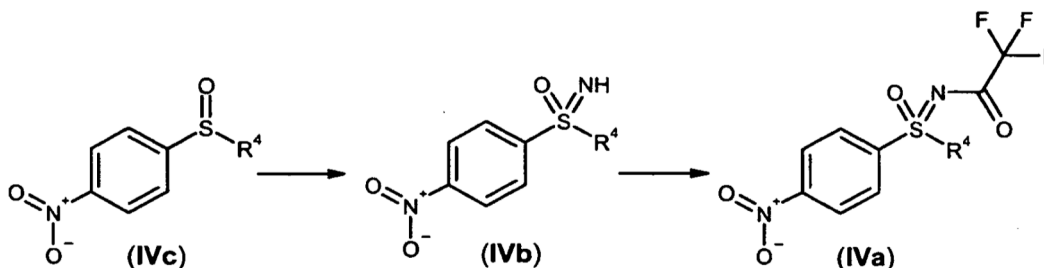
a) Oxidación de un compuesto de fórmula (IVd) en el sulfóxido de fórmula (IVc).



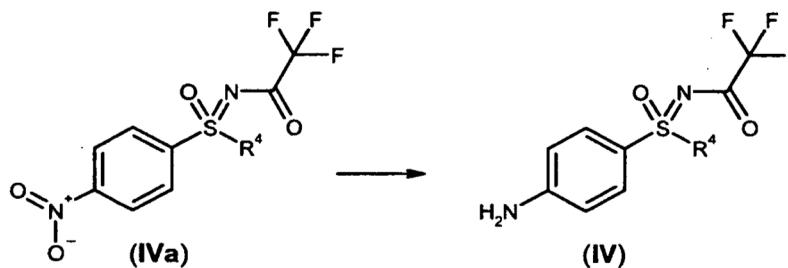
b₁) Iminación directa del sulfóxido de fórmula (IVc) para dar una sulfoximina protegida de fórmula (IVa).



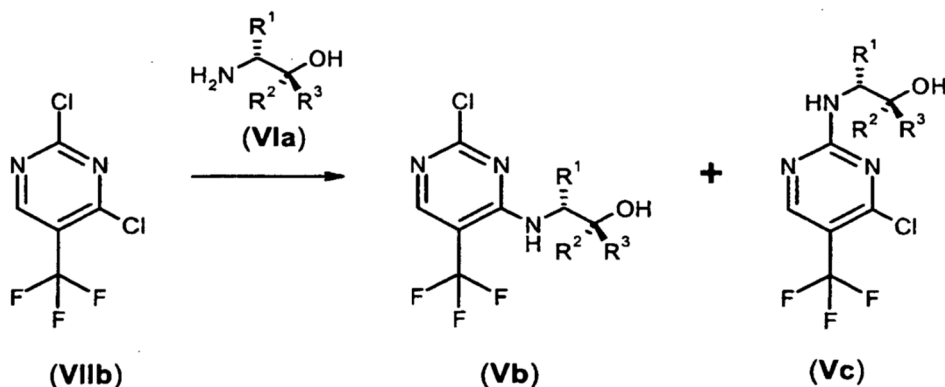
b₂) Iminación del sulfóxido de fórmula (IVc) para dar una sulfoximina desprotegida de fórmula (IVb) y subsiguiente introducción del grupo protector para dar un compuesto de fórmula (IVa).



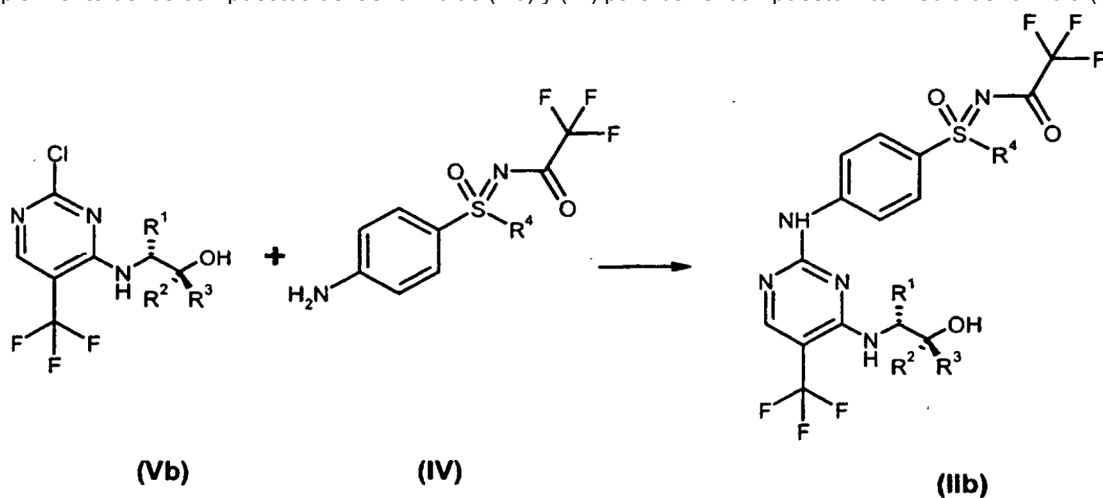
c) Reducción del compuesto de fórmula (IVa) en un compuesto de fórmula (IV)



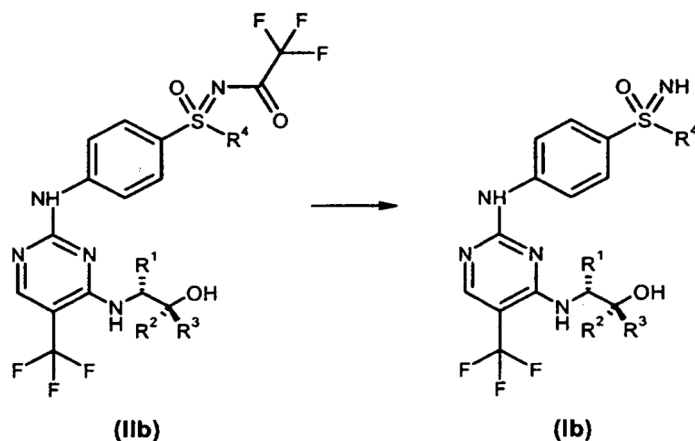
d) Funcionalización de la posición 4 de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (VIIb) por reacción con una amina de fórmula (VIa) con formación de un compuesto intermedio de fórmula (Vb).



e) Acoplamiento de los compuestos de las fórmulas (**Vb**) y (**IV**) para dar el compuesto intermedio de fórmula (**IIb**).



f) Disociación del grupo protector en la sulfoximina con formación de (**Ib**).



5

en donde los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 presentan los significados indicados en la fórmula general (I).

Etapas a)-c) del procedimiento

Estos etapas del procedimiento son idénticas a las etapas a)-d) del procedimiento para la preparación de compuestos según la fórmula general (Ia).

10

Etapas d) del procedimiento

La reacción de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (**VIIb**) con una amina de fórmula (**VIa**) proporciona una mezcla de los productos (**Vb**) y (**Vc**). El producto (**Vb**) deseado puede separarse, p. ej., por cromatografía (véase, p. ej.: (a) J. Bryant et al, documento WO 2004/048343).

15

Etapas e) del procedimiento

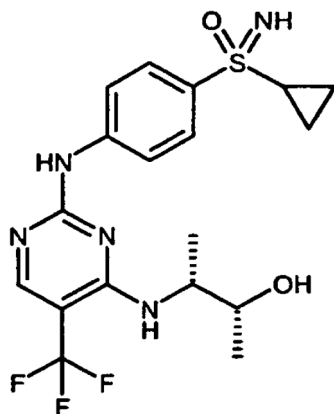
Una 2-cloro-pirimidina de fórmula (Vb) puede hacerse reaccionar con una anilina de fórmula (IV) para dar un compuesto intermedio de fórmula (Iib) (véase, p. ej.: (a). J. Bryant et al, documento WO 2004 / 048343).

Etapa f) del procedimiento

- 5 La disociación del grupo trifluoroaceto en la sulfoximina (Iib) proporciona el compuesto de fórmula (Ib). Es particularmente adecuada para ello la metodología descrita utilizando carbonato potásico en metanol a temperatura ambiente.

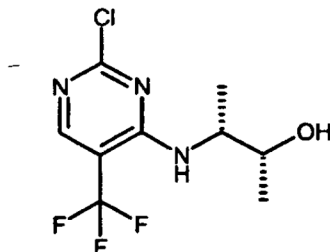
Ejemplo 4

- 10 **(RS)-S-ciclopropil-S-(4-[[4-[[[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]sulfoximida**



4a) Preparación de los productos intermedios

- 15 **Compuesto 4,1**
(2R,3R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-butan-2-ol



- 20 56,5 g (260,35 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina y 32,7 g (260,35 mmol) de hidrocloruro de (2R,3R)-3-amino-butan-2-ol en 1035 ml de acetonitrilo se mezclaron gota a gota, a 0°C, con 72,2 ml (520,71 mmol) de trietilamina. La tanda se calentó lentamente durante la noche a temperatura ambiente. La tanda se añadió a disolución semiconcentrada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo remanente se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 0-100%). Se obtuvieron 18,6 g (68,97 mmol, rendimiento: 27%) del producto.

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,38 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 1,01 (d, 3H).

La preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-ciclopropil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida se describe como Compuesto 1.4.

- 30 **4b) Preparación del producto final**

- 250 mg (0,86 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-ciclopropil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida y 231 mg (0,86 mmol) de (2R,3R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-butan-2-ol en 3,75 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,21 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y después se agitó durante 3,5 horas a 60°C. La tanda se concentró a sequedad. Se mezcló con 18,4 ml de metanol y 590 mg (4,28 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se diluyó con disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo remanente se purificó por cromatografía (DCM / MeOH 4:1). Se obtuvieron 242 mg (0,56 mmol,

rendimiento: 65%) del producto.

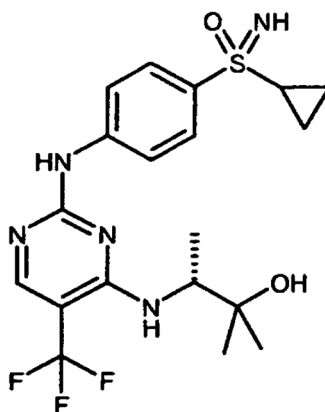
¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,04 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 6,05 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,05 (m, 4H), 0,86 (m, 3H).
MS: 430 (ESI +).

La mezcla de diastereómeros se separó en los estereoisómeros puros mediante HPLC preparativa:

Columna:	Chiralpak IA 5μ 250x20 mm
Eluyentes:	hexano / 2-propanol 50:50
Tampón:	hexano / DEA al 0,1%
Caudal:	15,0 mL/min
Detector:	UV 254 nm
Temperatura:	temperatura ambiente
Tiempo de retención:	5,9 – 6,6 min; estereoisómero 1 (= Ejemplo 4-SI-1) 7,1 – 8,8 min; estereoisómero 2 (= Ejemplo 4-SI-2)

Ejemplo 5

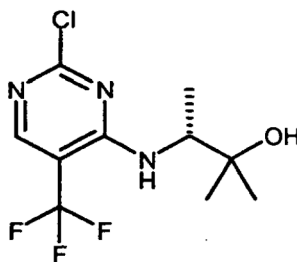
(RS)-S-ciclopropil-S-(4-{[4-{{[(R)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)sulfoximida



5a) Preparación de los productos intermedios

Compuesto 5.1

(R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-butan-2-ol



3,6 g (35,03 mmol) de (R)-3-amino-2-metil-butan-2-ol se añadieron gota a gota a una disolución de 7,6 g (35,03 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina en 139 ml de acetonitrilo. A 0°C se añadieron entonces gota a gota 9,7 ml (70,1 mmol) de trietilamina y la tanda se calentó lentamente durante la noche a temperatura ambiente. Se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La tanda se añadió a disolución semiconcentrada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo remanente se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 3,0 g (10,65 mmol, rendimiento: 30%) del producto.

Columna:	XBridge C18 5μ 150x20 mm
Eluyente A:	H ₂ O / NH ₃ al 0,2%
Eluyente B:	acetonitrilo
Gradiente:	70% de A + 30% de B (2') 30→60% de B (10') 60→99% de B (0,1')
Caudal:	50,0 mL/min

Detector: DAD (200-400 nm) TAC; MS ESI+ (160-1000 m/z) TIC
 Temperatura: temperatura ambiente
 Tiempo de retención: 5,6-6,4 min

5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,42 (s, 1 H), 6,52 (d, 1H), 5,01 (s, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 1,11 (m, 9H).

La preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-ciclopropil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida se describe como Compuesto 1.4.

10 5b) Preparación del producto final

400 mg (1,37 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-ciclopropil-N-(trifluoroacetil) sulfoximida y 388 mg (1,37 mmol) de (R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-butan-2-ol en 6,0 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,34 ml de disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 3,5 horas a 60 °C. La tunda se concentró a sequedad. Se mezcló con 29,4 ml de metanol y 950 mg (6,84 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se diluyó con disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. Se obtuvieron 600 mg (1,35 mmol) del producto bruto.

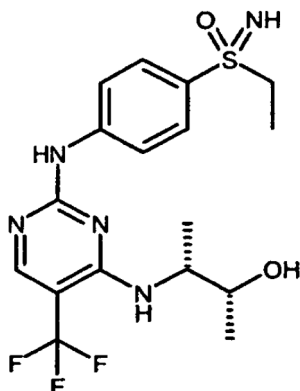
20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 6,07 (d, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,20 (m, 6H), 1,10 (m, 4H), 0,89 (m, 3H).
 MS: 444 (ESI +).

La mezcla de diastereoisómeros se separó mediante HPLC preparativa en los estereoisómeros puros:

25 Columna: Chiralpak AD-H 5 μ 250x20 mm
 Eluyentes: hexano / 2-propanol 60:40
 Tampón: hexano / DEA al 0,1%
 Caudal: 20,0 mL/min
 Detector: UV 280 nm
 Temperatura: temperatura ambiente
 30 Tiempo de retención: 5,1 – 6,3 min; estereoisómero 1 (= Ejemplo 5-SI-1)
 8,0 – 10,8 min; estereoisómero 2 (= Ejemplo 5-SI-2)

Ejemplo 6

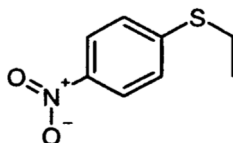
35 (RS)-S-etil-S-(4-[[4-[[[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)sulfoximida



6a) Preparación de los productos intermedios

Compuesto 6.1

1-etilsulfanil-4-nitrobenceno



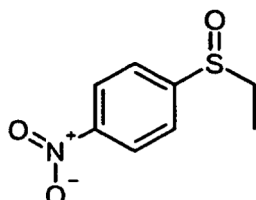
40 Una disolución de 4,27 g (106,76 mmol) de hidróxido de sodio en 320 ml de etanol se mezcló, bajo enfriamiento con agua, con 16,56 g (106,72 mmol) de 4-nitrotiofenol y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A

continuación, bajo enfriamiento con agua, se añadieron 8,63 ml (106,79 mmol) de yoduro de etilo y la tanda se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La tanda se añadió a una disolución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. A continuación, se disolvió en DCM y se filtró de nuevo y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 16,86 g (92,02 mmol) del producto bruto.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,14 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 3,14 (q, 2H), 1,31 (tr, 3H).

Compuesto 6.2

(RS)-1-etilsulfinil-4-nitro-benceno

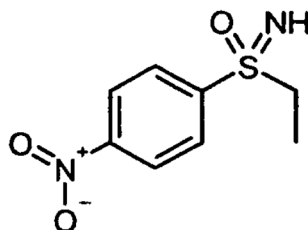


Una tanda de 16,86 g (92,02 mmol) de 1-etilsulfinil-4-nitro-benceno en 75 ml de acetonitrilo se mezcló con 428 mg (2,64 mmol) de cloruro de hierro (III) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se mezcló en porciones con 22,44 g (98,44 mmol) de ácido peryódico, de manera que la temperatura no excediera de 30°C. La tanda se agitó durante 50 minutos y, a continuación, se añadió, con agitación, a una mezcla a base de 170 ml de DCM, 500 ml agua con hielo y 100 g de tiosulfato sódico pentahidrato. Se extrajo con DCM (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. El residuo obtenido se recrystalizó en acetato de etilo / hexano. Se obtuvieron 12,49 g (62,69 mmol, rendimiento: 68%) del producto.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 0,99 (tr, 3H).

Compuesto 6.3

(RS)-S-etil-S-(4-nitrofenil)sulfoximida

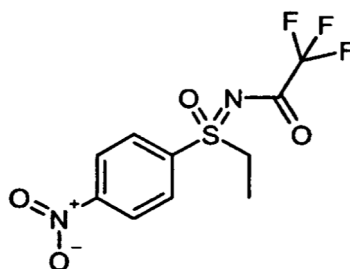


6,00 g (30,12 mmol) de (RS)-1-etilsulfinil-4-nitro-benceno se mezclaron con cuidado en un baño de hielo con 30,5 ml de óleo (SO_3 al 20%). A continuación, bajo argón, se añadieron con cuidado 2,35 g (36,14 mmol) de azida de sodio, en porciones y con agitación, y después la tanda se calentó a 45°C. Después de 6 horas, la tanda se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente sobre hielo. La tanda se alcalinizó con hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. Se obtuvieron 5,74 g (26,79 mmol, rendimiento: 89%) del producto.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,37 (m, 2H), 8,09 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,18 (q, 2H), 1,04 (tr, 3H).

Compuesto 6.4

(RS)-S-etil-S-(4-nitrofenil)-N-(trifluoroacetyl)sulfoximida



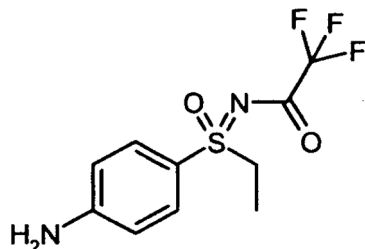
Una disolución de 5,72 g (26,70 mmol) de (RS)-S-etil-S-(4-nitrofenil)sulfoximida y 4,07 ml (29,37 mmol) de trietilamina en 175 ml de DCM se mezcló gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, con 4,53 ml (32,04 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La tanda se agitó durante otras 3 horas en un baño de hielo, aumentando la temperatura

hasta aprox. 10°C. Se diluyó con DCM y se lavó con disolución de cloruro de sodio semiconcentrada. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. Se obtuvieron 8,17 g (26,33 mmol) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,52 (m, 2H), 8,22 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 1,16 (tr, 3H).

Compuesto 6.5

(RS)-S-(4-aminofenil)-S-etil-N-(trifluoroacetil) sulfoximida



Una disolución de 4,05 g (13,05 mmol) de (RS)-S-etil-S-(4-nitrofenil)-N-(trifluoroacetil)sulfoximida en 191 ml de THF se mezcló lentamente, bajo enfriamiento con hielo, con 88,5 ml de una disolución al 15% de cloruro de titanio(III) en ácido clorhídrico aproximadamente al 10%. La tanda se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y, a continuación, se lavó con disolución de cloruro de sodio semiconcentrada (3 veces). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. Se obtuvieron 3,17 g (11,31 mmol) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 7,48 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 1,06 (tr, 3H).

La preparación de (2R,3R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-butan-2-ol se describe como el Compuesto 4.1.

6b) Preparación del producto final

400 mg (1,43 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-etil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida y 385 mg (1,43 mmol) de (2R,3R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-butan-2-ol en 7,0 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,36 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 4,5 horas a 60°C. La tanda se concentró a sequedad. Se mezcló con 19,0 ml de metanol y 608 mg (4,40 mmol) de carbonato de potasio, y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó con disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. Se obtuvieron 590 mg (1,41 mmol) del producto bruto.

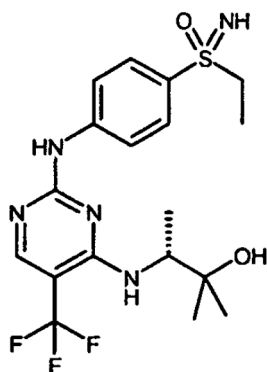
¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,10 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,07 (q, 2H), 1,24 (d, 3H), 1,06 (m, 6H).
MS: 418 (ESI +).

La mezcla de diastereómeros se separó en los estereoisómeros puros mediante HPLC preparativa:

Columna:	Chiralpak AD-H 5μ 250x20 mm
Eluyentes:	hexano / 2-propanol 60:40
Tampón:	hexano / DEA al 0,1%
Caudal:	20,0 mL/min
Detector:	UV 280 nm
Temperatura:	temperatura ambiente
Tiempo de retención:	6,2 – 6,8 min; estereoisómero 1 (= Ejemplo 6-SI-1) 7,2 – 8,9 min; estereoisómero 2 (= Ejemplo 6-SI-2)

Ejemplo 7

(RS)-S-etil-S-(4-[[4-[[[(R)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil)sulfoximida



7a) Preparación de los productos intermedios

La preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-etil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida se describe como Compuesto 6.5.

La preparación de (R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-butan-2-ol se describe como el Compuesto 5.1.

7b) Preparación del producto final

400 mg (1,43 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-etil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida y 405 mg (1,43 mmol) de (R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-butan-2-ol en 7,0 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,36 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 4,5 horas a 60°C. La tanda se concentró a sequedad. Se mezcló con 25,0 ml de metanol y 788 mg (5,70 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se diluyó con disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 veces).

Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. Se obtuvieron 620 mg (1,43 mmol) del producto bruto.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,06 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 6,03 (d, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,03 (q, 2H), 1,16 (m, 6H), 1,08 (m, 3H), 1,02 (tr, 3H).

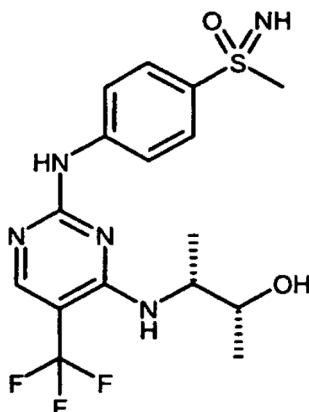
MS: 432 (ESI +).

La mezcla de diastereómeros se separó en los estereoisómeros puros por HPLC preparativa:

Columna:	Chiralpak AD-H 5 μ 250x20 mm
Eluyentes:	A. hexano B: 2-propanol
Tampón:	hexano / DEA al 0,1%
Gradiente:	20→40% de B (20') + 40% de B (5')
Caudal:	10,0 mL/min
Detector:	UV 280 nm
Temperatura:	temperatura ambiente
Tiempo de retención:	17,5 – 19,8 min; estereoisómero 1 (= Ejemplo 7-SI-1) 20,1 – 22,0 min; estereoisómero 2 (= Ejemplo 7-SI-2)

Ejemplo 8

(RS)-S-(4-([4-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)fenil)-S-metilsulfoximida



8a) Preparación de los productos intermedios

La preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida se describe como Compuesto 2.3.

La preparación de (2R,3R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-butan-2-ol se describe como el Compuesto 4.1.

8b) Preparación del producto final

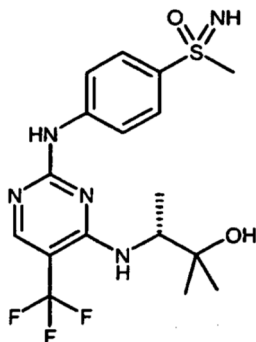
399 mg (1,50 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida y 404 mg (1,50 mmol) de (2R,3R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-butan-2-ol en 7,3 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,38 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 9 horas a 60°C. La tunda se concentró a sequedad. Se mezcló con 32,2 ml de metanol y 1040 mg (7,50 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. Se obtuvieron 565 mg (1,40 mmol) del producto bruto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 10,09 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,10 (d, 3H).

La mezcla de diastereómeros se separó en los estereoisómeros puros mediante HPLC preparativa:

Columna:	Chiralpak IC 5μ 250x20 mm
Eluyentes:	hexano / etanol 50:50
Tampón:	hexano / DEA al 0,1%
Caudal:	20,0 mL/min
Detector:	UV 254 nm
Temperatura:	temperatura ambiente
Tiempo de retención:	5,1 – 5,8 min; estereoisómero 1 (= Ejemplo 8-SI-1) 6,1 – 6,7 min; estereoisómero 2 (= Ejemplo 8-SI-2)

Ejemplo 9



9a) Preparación de los compuestos intermedios

La preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida se describe como Compuesto 2.3.

La preparación de (R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-butan-2-ol se describe como Compuesto 5.1.

5 9b) Preparación del producto final

399 mg (1,50 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida y 425 mg (1,50 mmol) de (R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-butan-2-ol en 7,3 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,38 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 4 horas a 60 °C. La tanda se concentró a sequedad. Se mezcló con 32,2 ml de metanol y 1040 mg (7,50 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. Se obtuvieron 600 mg (1,44 mmol) del producto bruto.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,05 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 6,03 (d, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,16 (m, 6H), 1,10 (m, 3H).
MS: 418 (ESI +).

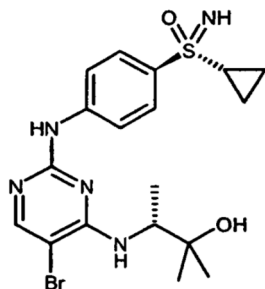
La mezcla de diastereómeros se separó en los estereoisómeros puros mediante HPLC preparativa:

20	Columna:	Chiralpak IC 5 μ 250x20 mm
	Eluyentes:	hexano / etanol 80:20
	Caudal:	30,0 mL/min
	Detector:	UV 254 nm
	Temperatura:	temperatura ambiente
25	Tiempo de retención:	6,0 – 6,7 min; estereoisómero 1 (= Ejemplo 9-SI-1) 7,1 – 8,9 min; estereoisómero 2 (= Ejemplo 9-SI-2)

Preparación de las sustancias comparativas

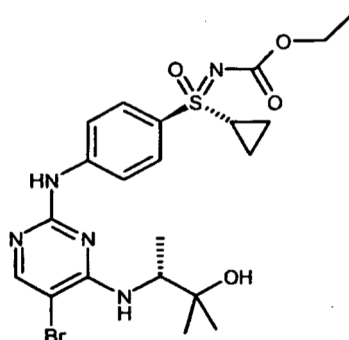
30 La efectividad in vitro e in vivo de los compuestos de acuerdo con la invención, caracterizados, entre otras cosas, por un sustituyente 5- CF_3 en la posición 5 de la pirimidina, se compararon con sus análogos de 5-Br que, o bien se dan a conocer explícitamente en el documento WO 2005/037800 o bien caen bajo su divulgación genérica.

V11 = Sustancia comparativa de 5-Br en el Ejemplo 11



35 La sustancia comparativa en el Ejemplo 11 es el estereoisómero más activo de la mezcla de diastereómeros (RS)-S-[4-({5-bromo-4-[(R)-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]pirimidin-2-il}amino)fenil]-S-ciclopropil-sulfoximida, que se da a conocer como Ejemplo 1.6 en la solicitud WO 2005/037800 (pág. 35). Para la comparación in vivo, en el Ejemplo 11 se utilizó el diastereómero (R)-S-[4-({5-bromo-4-[(R)-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]pirimidin-2-il}amino)fenil]-S-ciclopropil-sulfoximida, que tiene una mayor efectividad in vitro que la (S)-S-[4-({5-bromo-4-[(R)-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]pirimidin-2-il}amino)fenil]-S-ciclopropil-sulfoximida. Para ello, V11 se preparó por el método siguiente:

V11a) Preparación del producto intermedio



988 mg (3,35 mmol) de (R)-3-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-butan-2-ol y 750 mg (2,79 mmol) de (R)-S-(4-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-ciclopropilsulfoximida (preparación según: U. Lücking et al, documento WO 2007/071455, pág. 112, Ejemplo 4) en 16,50 ml de butanol y 1,65 ml de metanol se mezclaron con 0,07 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 3 días a 60°C. Después de enfriar, la tanda se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía (DCM / EtOH 9:1). Se obtuvieron 319 mg (0,61 mmol, rendimiento: 22%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 9,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 1,05 (m, 16H).

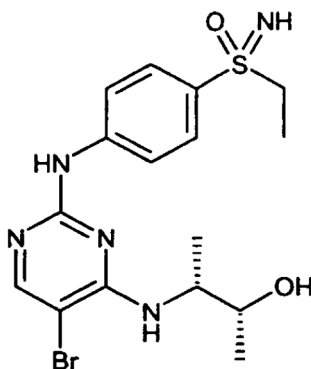
V11b) Preparación del producto final

319 mg (0,61 mmol) del producto intermedio en 4,3 ml de etanol se mezclaron con 2,0 ml de una disolución recién preparada de etanolato de sodio 1,5M y se agitó durante 18 horas a 60°C. Después de enfriar, la tanda se añadió a una disolución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. Después de la recristalización subsiguiente (DCM / acetato de etilo), se obtuvieron 215 mg (0,47 mmol, rendimiento: 78%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 9,68 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 6,07 (d, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,15 (m, 6H), 1,10 (m, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,83 (m, 3H).

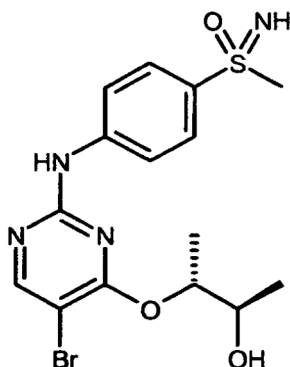
Columna:	Chiralpak AD-H 5μ 150x4,6 mm
Eluyentes:	hexano / etanol 80:20
Caudal:	1,0 mL/min
Detección:	PDA 280 nm
Temperatura:	25°C
Tiempo de retención:	11,64 min

V12 = Sustancia comparativa de 5-Br en el Ejemplo 12



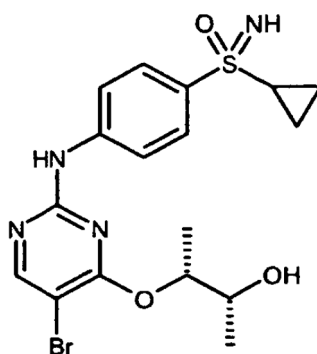
La sustancia comparativa en el Ejemplo 12 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1.52 del documento WO 2005/037800. El Ejemplo 1.52 tiene una mayor efectividad in vitro que el Ejemplo 1.53.

V13 = Sustancia comparativa de 5-Br en el Ejemplo 13

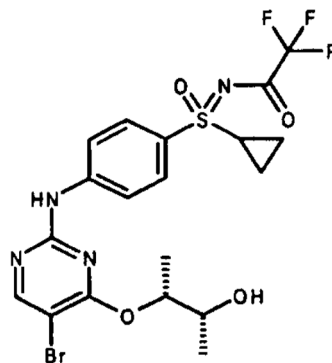


La sustancia comparativa en el Ejemplo 13 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 3.13 del documento WO 2005/037800. El Ejemplo 3.13 tiene una mayor efectividad in vitro que el Ejemplo 3.12.

5 **V14 = Sustancia comparativa de 5-Br en el Ejemplo 14**



V14a) Preparación del producto intermedio



10

845 mg (3,00 mmol) de (2R,3R)-3-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-butan-2-ol (preparación según: documento WO 2005/037800, pág. 93) y 877 mg (3,00 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-ciclopropil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida en 13,1 ml de acetonitrilo se mezclaron con 1,5 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 5 horas a 80°C. La tanda se mezcló con otros 422 mg (1,50 mmol) de (2R,3R)-3-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-butan-2-ol y se continuó agitando a 80°C. Después de 3 horas, se mezcló de nuevo con 0,75 ml de la disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se continuó agitando a 80°C. Después de 33 horas, se mezcló de nuevo con 175 mg (0,60 mmol) de (RS)-S-(4-aminofenil)-S-ciclopropil-N-(trifluoroacetil)sulfoximida y finalmente se agitó durante 18 horas a 80°C. Después de enfriar, la tanda se concentró y el residuo remanente se purificó por cromatografía (DCM / EtOH 9:1). Se obtuvieron 740 mg (1,38 mmol, rendimiento: 46%) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,31 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,29 (m, 4H), 1,08 (m, 5H).

25

V14b) Preparación del producto final

735 mg (1,37 mmol) del producto intermedio en 29 ml de metanol se mezclaron con 950 mg (6,84 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. Se obtuvieron 607 mg (1,37 mmol) del producto bruto.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 10,08 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,86 (m, 3H).

La mezcla de diastereómeros se separó en los estereoisómeros puros mediante HPLC preparativa:

Columna:	Chiralpak IC 5 μ 250x20 mm
Eluyentes:	hexano / etanol 7:3
Caudal:	20,0 mL/min
Detector:	UV 280 nm
Temperatura:	temperatura ambiente
Tiempo de retención:	9,6 – 11,2 min; estereoisómero 1
	11,3 – 14,9 min; estereoisómero 2

El estereoisómero 2 mostró la efectividad in vitro más intensa que el estereoisómero 1 y, por lo tanto, se utilizó como sustancia comparativa en el Ejemplo 14.

Ejemplo 10**10.1 Ensayo 1: Ensayo de quinasa CDK1/CycB**

Proteínas de fusión CDK1 y CycB-GST recombinantes, purificadas a partir de células de insecto infectadas con baculovirus (Sf9), se compraron de ProQinase GmbH, Freiburg. La histona IIIS utilizada como sustrato de quinasa está disponible comercialmente de la razón social Sigma.

CDK1/CycB (200 ng/punto de medición) se incubó durante 10 min a 22°C en presencia de diversas concentraciones de sustancias de ensayo (0 μM , así como dentro del intervalo de 0,01 - 100 μM) en tampón de ensayo [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl_2 10 mM, orto-vanadato de Na 0,1 mM, ditiotreitól 1,0 mM, adenosina trifosfato (ATP) 0,5 μM , 10 μg /punto de medición de histona IIIS, 0,2 μCi /punto de medición de ^{33}P -gamma ATP, NP40 al 0,05%, dimetilsulfóxido al 1,25%]. La reacción se detuvo mediante la adición de disolución de EDTA (250 mM, pH 8,0, 15 μl /punto de medición).

De cada una de las tandas de reacción, se aplicaron 15 μl a tiras de filtro P30 (razón social Wallac), y ^{33}P -ATP no incorporado se separó lavando las tiras de filtro tres veces, en cada caso durante 10 min, en ácido fosfórico al 0,5%. Después de secar las tiras de filtro durante 1 hora a 70°C, las tiras de filtro se cubrieron con tiras de escintilador (MeltiLex™ A, razón social Wallac) y se calentaron en una estufa durante 1 hora a 90°C. La cantidad de ^{33}P incorporado (fosforilación del sustrato) se determinó mediante medición por centelleo en un instrumento de medición-de radiación gamma (Wallac). Los datos medidos se normalizaron a 0% de inhibición (reacción enzimática sin inhibidor) y 100% de inhibición (todos los componentes del ensayo excepto la enzima). La determinación de los valores de CI_{50} tuvo lugar por medio de un ajuste de 4 parámetros utilizando un software propio de la empresa.

10.2 Ensayo 2: Ensayo de quinasa CDK2/CycE

Proteínas de fusión CDK2 y CycE-GST recombinantes, purificadas a partir de células de insecto infectadas con baculovirus (Sf9), se compraron de ProQinase GmbH, Freiburg. La histona IIIS, la cual se utilizó como sustrato de quinasa, se compró de la razón social Sigma.

CDK2/CycE (50 ng/punto de medición) se incubó durante 10 min a 22°C en presencia de diversas concentraciones de sustancias de ensayo (0 μM , así como dentro del intervalo de 0,01 - 100 μM) en tampón de ensayo [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl_2 10 mM, orto-vanadato de Na 0,1 mM, ditiotreitól 1,0 mM, adenosina trifosfato (ATP) 0,5 μM , 10 μg /punto de medición de histona IIIS, 0,2 μCi /punto de medición de ^{33}P -gamma ATP, NP40 al 0,05%, dimetilsulfóxido al 1,25%]. La reacción se detuvo mediante la adición de disolución de EDTA (250 mM, pH 8,0, 15 μl /punto de medición).

De cada una de las tandas de reacción, se aplicaron 15 μl a tiras de filtro P30 (razón social Wallac), y ^{33}P -ATP no incorporado se separó lavando las tiras de filtro tres veces, en cada caso durante 10 min, en ácido fosfórico al 0,5%. Después de secar las tiras de filtro durante 1 hora a 70°C, las tiras de filtro se cubrieron con tiras de escintilador (MeltiLex™ A, razón social Wallac) y se calentaron en una estufa durante 1 hora a 90°C. La cantidad de ^{33}P incorporado (fosforilación del sustrato) se determinó mediante medición por centelleo en un instrumento de medición-de radiación gamma (Wallac). Los datos medidos se normalizaron a 0% de inhibición (reacción enzimática

sin inhibidor) y 100% de inhibición (todos los componentes del ensayo excepto la enzima). La determinación de los valores de CI_{50} tuvo lugar por medio de un ajuste de 4 parámetros utilizando un software propio de la empresa.

10.3 Ensayo 3: Ensayo del receptor-2 quinasa de VEGF

Receptor tirosina quinasa-2 de VEGF recombinante se purificó como proteína de fusión GST a partir de células de insecto infectadas con baculovirus (Sf9). Poli-(Glu4Tyr), la cual se utilizó como sustrato de quinasa, se compró de la razón social Sigma.

Receptor tirosina quinasa de VEGF (90 ng/punto de medición) se incubó durante 10 min a 22°C en presencia de diversas concentraciones de sustancias de ensayo (0 μ M, así como dentro del intervalo de 0,001 - 30 μ M) en 30 μ l de tampón de ensayo [Tris/HCl 40 mM pH 5,5, $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 1 mM, orto-vanadato de Na 3 μ M, ditioneitol 1,0 mM, adenosina trifosfato (ATP) 8 μ M, 0,96 μ g/punto de medición de poli-(Glu4Tyr), 0,2 μ Ci/punto de medición de ^{33}P -gamma ATP, dimetilsulfóxido al 1,4%]. La reacción se detuvo mediante la adición de disolución de EDTA (250 mM, pH 8,0, 15 μ l/punto de medición).

De cada una de las tandas de reacción, se aplicaron 15 μ l a tiras de filtro P30 (razón social Wallac), y ^{33}P -ATP no incorporado se separó lavando las tiras de filtro tres veces, en cada caso durante 10 min, en ácido fosfórico al 0,5%. Después de secar las tiras de filtro durante 1 hora a 70°C, las tiras de filtro se cubrieron con tiras de escintilador (MelliLex™ A, razón social Wallac) y se calentaron en una estufa durante 1 hora a 90°C. La cantidad de ^{33}P incorporado (fosforilación del sustrato) se determinó mediante medición por centelleo en un instrumento de medición de radiación gamma (Wallac). Los datos medidos se normalizaron a 0% de inhibición (reacción enzimática sin inhibidor) y 100% de inhibición (todos los componentes del ensayo excepto la enzima). La determinación de los valores de CI_{50} tuvo lugar por medio de un ajuste de 4 parámetros utilizando un software propio de la empresa.

10.4 Ensayo 4: Ensayo de proliferación

Células de carcinoma cervical cultivadas humanas HeLa-MaTu (obtenidas de EPO-GmbH, Berlín) se sembraron a una densidad de 3000 células/punto de medición en una placa de multititulación de 96 pocillos en 200 μ l de medio de cultivo (DMEM/HAMS F12, L-glutamina 2 mM, suero de ternera fetal al 10%). Al cabo de 24 horas, las células de una placa (placa de punto cero) se tiñeron con violeta cristal (véase más adelante), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó por medio de cultivo reciente (200 μ l), a la que se habían añadido las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 μ M, así como en el intervalo de 0,01 a 30 μ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue de 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó mediante tinción de las células con cristal violeta: las células se fijaron mediante la adición de 20 μ l/punto de medición de una disolución de glutaraldehído al 11% durante 15 min a temperatura ambiente. Después de lavar las células fijadas con agua tres veces, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron mediante la adición de 100 μ l/punto de medición una disolución de cristal violeta al 0,1% (pH ajustado a pH 3 mediante la adición de ácido acético). Después de lavar las células teñidas con agua tres veces, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió mediante la adición de 100 μ l/punto de una solución de una disolución de ácido acético al 10%. La extinción se determinó fotométricamente a una longitud de onda de 595 nm. El cambio porcentual en el crecimiento celular se calculó por normalización de los valores medidos con los valores de extinción de la placa de punto cero (= 0%) y la extinción de las células no tratadas (0 μ M) (= 100%). Los datos medidos se normalizaron a una inhibición de 0% (proliferación de las células sin inhibidor) y una inhibición de 100% (placa de punto cero). La determinación de los valores de CI_{50} tuvo lugar por medio de un ajuste de 4 parámetros utilizando el software propio de la empresa.

10.5 Resultados de los ensayos enzimáticos y de proliferación

Tab. 1

Ej.	CDK1/CycB (Ensayo 1)	CDK2/CycE (Ensayo 2)	VEGF-R2 (Ensayo 3)	HeLa-MaTu (Ensayo 4)
	Concentración de la inhibición semi-máxima de la actividad enzimática o bien de la proliferación celular, CI_{50} [nM]			
1-SI-1	9	7	114	13
1-Si-2	7	9	163	11
2-Si-1	5	6	84	12
2-Si-2	4	5	281	8
3	13	10		70
4-SI-1	6	6	46	10
4-SI-2				
5-SI-1	25	8	70	22
5-SI-2	9	8	82	10

6-SI-1	10	5	73	16
6-SI-2	5	5	71	10
7-SI-1	24	4	143	27
7-SI-2	7	5	136	10
8-SI-1	11	6	116	14
8-SI-2	3	4	81	10
9-SI-1	4	5	158	20
9-SI-2	17	3	154	21
V11	8	7	59	13
V12	3	3	32	13
V13	3	4	140	9
V14	4	7	91	10

Los resultados de los ensayos enzimáticos y de proliferación no muestran superioridad sistemática alguna de los compuestos de acuerdo con la invención con respecto a los compuestos del estado conocido de la técnica.

5 **Comparación in vivo**

La efectividad in vivo del Ejemplo 5-SI-2 se examinó en el Ejemplo 11 con V11 de forma comparativa.

La efectividad in vivo del Ejemplo 6-SI-2 se examinó en el Ejemplo 12 de forma comparativa con el Ejemplo 1.52 del documento WO 2005/037800 (= sustancia comparativa V12).

10 La efectividad in vivo del Ejemplo 2-SI-2 se examinó en el Ejemplo 13 de forma comparativa con el Ejemplo 3.13 del documento WO 2005/037800 (= sustancia comparativa V13).

La efectividad in vivo del Ejemplo 1-SI-2 se examinó en el Ejemplo 14 de forma comparativa con V14.

Ejemplo 11

15 Células de carcinoma cervical humano HeLa-MaTu (EPO-GmbH, Berlín), que se hicieron crecer en cultivo celular, se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones inmunológicamente deficientes NMRI hembras. El tratamiento se inició tan pronto como los tumores habían crecido a un tamaño de aprox. 20 mm². El estudio se dio por terminado tan pronto como los tumores en uno de los grupos alcanzaron un tamaño de aprox. 150 mm².

20 Se utilizaron los siguientes grupos de ensayo:

Grupo 1: control, tratamiento con solubilizante (40% de PEG 400/60% de agua)

25 Grupo 2: estereoisómero 2 preparado según el Ejemplo 5 (= Ejemplo 5-SI-2)
(5 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 4, 5, 11, 12)

30 El estudio fue diseñado para determinar la respuesta inicial de un modelo de xenoinjerto de carcinoma cervical humano a las terapias con el Ejemplo 5-SI-2. El efecto inhibitor del crecimiento de los compuestos se ensayó en el modelo de tumor cervical HeLa-MaTu como xenoinjerto en ratones inmunológicamente deficientes NMRI. El Ejemplo 5-SI-2 se disolvió completamente en el solubilizante 40% de polietilenglicol (PEG) 400/ 60% de agua a una concentración final de 0,5 mg/ml. El tratamiento de los tumores establecidos se inició el día 4 después de la inoculación de los tumores. El estudio se terminó el día 17 después de que el tamaño del tumor en los animales en el Grupo 1 (control) había rebasado el tamaño de aprox. 150 mm².

35 Los resultados de los estudios (Fig. 1) demuestran que el Ejemplo 5-SI-2 en la dosificación elegida de 5 mg/kg por vía oral en un esquema de tratamiento cíclico (en 2 días sucesivos 2 veces tratamiento diario seguido de 5 días libres de tratamiento) inhibe fuertemente el crecimiento del tumor (Grupo 3, reducción del peso del tumor al final del estudio a 7% del grupo de control, p <0,05).

Sustancia comparativa de 5-Br (= V11)

40 Células de carcinoma cervical humano HeLa-MaTu (EPO-GmbH, Berlín), que se hicieron crecer en cultivo celular, se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones inmunológicamente deficientes NMRI hembras. El tratamiento se inició tan pronto como los tumores habían crecido a un tamaño de aprox. 20 mm². El estudio se dio por terminado tan pronto como los tumores en uno de los grupos alcanzaron un tamaño de aprox. 150 mm².

45 Se utilizaron los siguientes grupos de ensayo:

Grupo 1: control, tratamiento con solubilizante (30% de HPβCD/70% de agua)

50 Grupo 2: compuesto conforme al documento WO 2005/037800, preparado según la
preparación V11 arriba divulgada (8 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 4, 5, 11, 12)

El estudio fue diseñado para determinar la respuesta inicial de un modelo de xenoinjerto de carcinoma cervical humano a las terapias con la sustancia comparativa de 5-Br V11. El efecto inhibitor del crecimiento de los compuestos se ensayó en el modelo de tumor cervical HeLa-MaTu como xenoinjerto en ratones inmunológicamente deficientes NMRI. V11 se disolvió por completo en el solubilizante 30% de β -hidroxipropil-ciclodextrina (HP β CD) / 70% de agua a una concentración final de 0,8 mg/ml. El tratamiento de los tumores establecidos se inició el día 4 después de la inoculación de los tumores. El estudio terminó el día 17 después de que el tamaño del tumor en los animales del Grupo 1 (control) había rebasado el tamaño de aprox. 150 mm².

Los resultados de los estudios (Fig. 2) demuestran que V11, a la dosis elegida de 8 mg/kg por vía oral 2 veces diaria en 2 días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, inhibe el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de HeLa-MaTu (Grupo 2, reducción del peso del tumor al final del estudio a 39% del grupo control, p <0,05).

Conclusión

El estereoisómero 2 del Ejemplo 5 (Ejemplo 5-SI-2 (5-CF₃)) alcanza, en el esquema de tratamiento cíclico que consiste en dos aplicaciones diarias orales con una dosis de 5 mg/kg en dos días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, una inhibición completa del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de HeLa-MaTu (relación de tratamiento/control T/C = 0,07). La sustancia comparativa de 5-Br (= V11) alcanza, en el esquema de tratamiento cíclico tolerado correspondiente, a una dosis de 8 mg/kg, un retraso en el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto HeLa-MaTu (relación tratamiento/control T/C = 0,39). Sorprendentemente, en comparación con V11 (5-Br), el Ejemplo 5-SI-2 (5-CF₃) muestra una potencia más alta (dosis de 5 mg/kg para el Ejemplo 5-SI-2 en comparación con 8 mg/kg para V11) y una efectividad antitumoral claramente mejor (inhibición completa del crecimiento del tumor con una T/C = 0,07 para el Ejemplo 5-SI-2 en comparación con una ralentización del crecimiento del tumor con una T/C = 0,39 para V11).

Ejemplo 12

Células de carcinoma cervical humano HeLa-MaTu (EPO-GmbH, Berlín), que se hicieron crecer en cultivo celular, se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones inmunológicamente deficientes NMRI hembras. El tratamiento se inició tan pronto como los tumores habían crecido a un tamaño de aprox. 20 mm². El estudio se dio por terminado tan pronto como los tumores en uno de los grupos alcanzaron un tamaño de aprox. 150 mm².

Se utilizaron los siguientes grupos de ensayo:

Grupo 1: control, tratamiento con solubilizante (40% de PEG 400/60% de agua)

Grupo 2: estereoisómero 2 preparado según el Ejemplo 6 (= Ejemplo 6-SI-2)

(3 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 4, 5, 11, 12, 17, 18)

Grupo 3: estereoisómero 2 preparado según el Ejemplo 6 (= Ejemplo 6-SI-2)

(4 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 4, 5, 11, 12, 17, 18)

Grupo 4: estereoisómero 2 preparado según el Ejemplo 6 (= Ejemplo 6-SI-2)

(5 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 4, 5, 11, 12, 17, 18)

El estudio fue diseñado para determinar la respuesta inicial de un modelo de xenoinjerto de carcinoma cervical humano a las terapias con el Ejemplo 6-SI-2. El efecto inhibitor del crecimiento de los compuestos se ensayó en el modelo de tumor cervical HeLa-MaTu como xenoinjerto en ratones inmunológicamente deficientes NMRI. El Ejemplo 6-SI-2 se disolvió por completo en el solubilizante 40% de polietilenglicol 400 (PEG 400) / 60% de agua a una concentración final de 0,3 mg/ml (Grupo 2), 0,4 mg/ml (Grupo 3) o 0,5 mg/ml (Grupo 4). El tratamiento de los tumores establecidos se inició el día 4 después de la inoculación de los tumores. El estudio se terminó el día 20 después de que el tamaño del tumor en los animales en el Grupo 1 (control) había rebasado el tamaño de aprox. 150 mm².

Los resultados de los estudios (Fig. 3) demuestran que el Ejemplo 6-SI-2 en un esquema de tratamiento consistente en dos aplicaciones orales diarias en 2 días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, inhibe de manera dependiente de la dosis el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto HeLa-MaTu. En el grupo de dosis más elevada (Grupo 4) se inhibe casi por completo el crecimiento del tumor y se alcanza una reducción del peso del tumor al final del estudio a 8% del grupo de control (T/C = 0,08, p <0,05).

Sustancia comparativa de 5-Br (= V12)

Células de carcinoma cervical humano HeLa-MaTu (EPO-GmbH, Berlín), que se hicieron crecer en cultivo celular, se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones inmunológicamente deficientes NMRI hembras. El tratamiento se inició tan pronto como los tumores habían crecido a un tamaño de aprox. 20 mm². El estudio se dio por terminado tan pronto como los tumores en uno de los grupos alcanzaron un tamaño de aprox. 150 mm².

Se utilizaron los siguientes grupos de ensayo:

- Grupo 1: control, tratamiento con solubilizante (40% de PEG 400/60% de agua)
 Grupo 2: compuesto conforme al Ejemplo 1.52 del documento WO 2005/037800, (= V12)
 (7 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 4, 5, 11, 12, 17, 18, 23, 24)
 5 Grupo 3: compuesto conforme al Ejemplo 1.52 del documento WO 2005/037800, (= V12)
 (8,5 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 4, 5, 11, 12, 17, 18, 23, 24)
 Grupo 4: compuesto conforme al Ejemplo 1.52 del documento WO 2005/037800, (= V12)
 (10 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 4, 5, 11, 12, 17, 18, 23, 24)

10 El estudio fue diseñado para determinar la respuesta inicial de un modelo de xenoinjerto de carcinoma cervical humano a las terapias con la sustancia comparativa de 5-Br V12. El efecto inhibitor del crecimiento de los compuestos se ensayó en el modelo de tumor cervical HeLa-MaTu como xenoinjerto en ratones inmunológicamente deficientes NMRI. V12 se disolvió por completo en el solubilizante 40% de polietilenglicol 400 (PEG 400) / 60% de agua a una concentración final de 0,7 mg/ml (Grupo 2), 0,85 mg/ml (Grupo 3) o 1,0 mg/ml (Grupo 4). El tratamiento de los tumores establecidos se inició el día 4 después de la inoculación de los tumores. El estudio terminó el día 28 después de que el tamaño del tumor en los animales del Grupo 1 (control) había rebasado el tamaño de aprox. 150 mm².

15 Los resultados de los estudios (Fig. 4) demuestran que V12, en un esquema de tratamiento consistente en dos aplicaciones orales diarias en 2 días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, inhibe débilmente de manera dependiente de la dosis el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de HeLa-MaTu. En el grupo de dosis más elevada (Grupo 4), el crecimiento del tumor es inhibido a aproximadamente la mitad en comparación con el grupo control (T/C = 0,51).

Conclusión

25 El estereoisómero 2 del Ejemplo 6 (Ejemplo 6-SI-2 (5-CF₃)) alcanza, en el esquema de tratamiento cíclico que consiste en dos aplicaciones diarias orales con una dosis de 5 mg/kg en dos días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, una inhibición casi completa del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de HeLa-MaTu (relación de tratamiento/control T/C = 0,08). El compuesto conforme al Ejemplo 1.52 del documento WO 2005/037800 (= V12 (5-Br)) alcanza, en el esquema de tratamiento cíclico tolerable correspondiente, a una dosis de 30 10 mg/kg, únicamente un retraso en el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto HeLa-MaTu (relación tratamiento/control T/C = 0,51). Sorprendentemente, en comparación con V12 (5-Br), el Ejemplo 6-SI-2 (5-CF₃) muestra una potencia más alta (dosis de 5 mg/kg para el Ejemplo 6-SI-2 en comparación con 10 mg/kg para V12) y una efectividad antitumoral claramente mejor (inhibición completa del crecimiento del tumor con una T/C = 0,08 para el Ejemplo 6-SI-2 en comparación con una ralentización del crecimiento del tumor con una T/C = 0,51 para V12).

Ejemplo 13

Células de carcinoma cervical humano HeLa-MaTu (EPO-GmbH, Berlín), que se hicieron crecer en cultivo celular, se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones inmunológicamente deficientes NMRI hembras. El 40 tratamiento se inició tan pronto como los tumores habían crecido a un tamaño de aprox. 20 mm². El estudio se dio por terminado tan pronto como los tumores en uno de los grupos alcanzaron un tamaño de aprox. 160 mm².

Se utilizaron los siguientes grupos de ensayo:

- 45 Grupo 1: control, tratamiento con solubilizante (40% de PEG 400/60% de agua)
 Grupo 2: estereoisómero 2 preparado según el Ejemplo 2 (= Ejemplo 2-SI-2)
 (1,5 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)
 Grupo 3: estereoisómero 2 preparado según el Ejemplo 2 (= Ejemplo 2-SI-2)
 (2,0 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)
 50 Grupo 4: estereoisómero 2 preparado según el Ejemplo 2 (= Ejemplo 2-SI-2)
 (2,5 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)

El estudio fue diseñado para determinar la respuesta inicial de un modelo de xenoinjerto de carcinoma cervical humano a las terapias con el Ejemplo 2-SI-2. El efecto inhibitor del crecimiento de los compuestos se ensayó en el 55 modelo de tumor cervical HeLa-MaTu como xenoinjerto en ratones inmunológicamente deficientes NMRI. El Ejemplo 2-SI-2 se disolvió por completo en el solubilizante 40% de polietilenglicol 400 (PEG 400) / 60% de agua a una concentración final de 0,15 mg/ml (Grupo 2), 0,2 mg/ml (Grupo 3) o 0,25 mg/ml (Grupo 4). El tratamiento de los tumores establecidos se inició el día 5 después de la inoculación de los tumores. El estudio se terminó el día 20 después de que el tamaño del tumor en los animales en el Grupo 1 (control) había rebasado el tamaño de aprox. 160 mm².

60 Los resultados de los estudios (Fig. 5) demuestran que el Ejemplo 2-SI-2 en un esquema de tratamiento consistente en dos aplicaciones orales diarias en 2 días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, inhibe de manera dependiente de la dosis el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto HeLa-MaTu. En el grupo de dosis más

elevada (2,5 mg/kg, Grupo 4) se inhibe casi por completo el crecimiento del tumor y se alcanza una reducción del peso del tumor al final del estudio a 18% del grupo de control ($T/C = 0,18$, $p < 0,05$).

Sustancia comparativa de 5-Br (= V13)

Células de carcinoma cervical humano HeLa-MaTu (EPO-GmbH, Berlín), que se hicieron crecer en cultivo celular, se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones inmunológicamente deficientes NMRI hembras. El tratamiento se inició tan pronto como los tumores habían crecido a un tamaño de aprox. 20 mm². El estudio se dio por terminado tan pronto como los tumores en uno de los grupos alcanzaron un tamaño de aprox. 160 mm².

Se utilizaron los siguientes grupos de ensayo:

Grupo 1: control, tratamiento con solubilizante (40% de PEG 400/60% de agua)

Grupo 2: compuesto conforme al Ejemplo 3.13 del documento WO 2005/037800, (= V13)

(6 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)

Grupo 3: compuesto conforme al Ejemplo 3.13 del documento WO 2005/037800, (= V13)

(8 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)

Grupo 4: compuesto conforme al Ejemplo 3.13 del documento WO 2005/037800, (= V13)

(10 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)

El estudio fue diseñado para determinar la respuesta inicial de un modelo de xenoinjerto de carcinoma cervical humano a las terapias con la sustancia comparativa de 5-Br V13. El efecto inhibidor del crecimiento de los compuestos se ensayó en el modelo de tumor cervical HeLa-MaTu como xenoinjerto en ratones inmunológicamente deficientes NMRI. V13 se disolvió por completo en el solubilizante 40% de polietilenglicol 400 (PEG 400) / 60% de agua a una concentración final de 0,6 mg/ml (Grupo 2), 0,8 mg/ml (Grupo 3) o 1,0 mg/ml (Grupo 4). El tratamiento de los tumores establecidos se inició el día 5 después de la inoculación de los tumores. El estudio terminó el día 20 después de que el tamaño del tumor en los animales del Grupo 1 (control) había rebasado el tamaño de aprox. 160 mm².

Los resultados de los estudios (Fig. 6) demuestran que V13, en un esquema de tratamiento consistente en dos aplicaciones orales diarias en 2 días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, inhibe de manera dependiente de la dosis el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de HeLa-MaTu. En el grupo de dosis más elevada (10 mg/kg, Grupo 4), el crecimiento del tumor es inhibido muy fuertemente y se alcanza una reducción del peso del tumor al final del estudio a 23% del grupo control ($T/C = 0,23$, $p < 0,05$).

Conclusión

El estereoisómero 2 del Ejemplo 2 (Ejemplo 2-SI-2 (5-CF₃)) alcanza, en el esquema de tratamiento cíclico que consiste en dos aplicaciones diarias orales con una dosis de 2,5 mg/kg en dos días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, una inhibición casi completa del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de HeLa-MaTu (relación de tratamiento/control $T/C = 0,18$). El compuesto conforme al Ejemplo 3.13 del documento WO 2005/037800 (= V13 (5-Br)) alcanza, en el esquema de tratamiento cíclico tolerable correspondiente, a una dosis de 10 mg/kg, un retraso algo menor en el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto HeLa-MaTu (relación tratamiento/control $T/C = 0,23$). Sorprendentemente, en comparación con V13 (5-Br), el Ejemplo 2-SI-2 (5-CF₃) muestra una potencia claramente más alta (dosis de 2,5 mg/kg para el Ejemplo 2-SI-2 en comparación con 10 mg/kg para V13) y una efectividad antitumoral algo mejor (inhibición completa del crecimiento del tumor con una $T/C = 0,18$ para el Ejemplo 2-SI-2 en comparación con una inhibición del crecimiento del tumor con una $T/C = 0,23$ para V13).

Ejemplo 14

Células de carcinoma cervical humano HeLa-MaTu (EPO-GmbH, Berlín), que se hicieron crecer en cultivo celular, se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones inmunológicamente deficientes NMRI hembras. El tratamiento se inició tan pronto como los tumores habían crecido a un tamaño de aprox. 20 mm². El estudio se dio por terminado tan pronto como los tumores en uno de los grupos alcanzaron un tamaño de aprox. 160 mm².

Se utilizaron los siguientes grupos de ensayo:

Grupo 1: control, tratamiento con solubilizante (40% de PEG 400/60% de agua)

Grupo 2: estereoisómero 2 preparado según el Ejemplo 1 (= Ejemplo 1-SI-2)

(1,5 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)

Grupo 3: estereoisómero 2 preparado según el Ejemplo 1 (= Ejemplo 1-SI-2)

(2,0 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)

Grupo 4: estereoisómero 2 preparado según el Ejemplo 1 (= Ejemplo 1-SI-2)

(2,5 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)

El estudio fue diseñado para determinar la respuesta inicial de un modelo de xenoinjerto de carcinoma cervical humano a las terapias con el Ejemplo 1-SI-2. El efecto inhibitor del crecimiento de los compuestos se ensayó en el modelo de tumor cervical HeLa-MaTu como xenoinjerto en ratones inmunológicamente deficientes NMRI. El Ejemplo 1-SI-2 se disolvió por completo en el solubilizante 40% de polietilenglicol 400 (PEG 400) / 60% de agua a una concentración final de 0,15 mg/ml (Grupo 2), 0,2 mg/ml (Grupo 3) o 0,25 mg/ml (Grupo 4). El tratamiento de los tumores establecidos se inició el día 5 después de la inoculación de los tumores. El estudio se terminó el día 20 después de que el tamaño del tumor en los animales en el Grupo 1 (control) había rebasado el tamaño de aprox. 160 mm².

Los resultados de los estudios (Fig. 7) demuestran que el Ejemplo 1-SI-2 en un esquema de tratamiento consistente en dos aplicaciones orales diarias en 2 días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, inhibe de manera dependiente de la dosis el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto HeLa-MaTu. En el grupo de dosis más elevada (2,5 mg/kg, Grupo 4) se inhibe casi por completo el crecimiento del tumor y se alcanza una reducción del peso del tumor al final del estudio a 19% del grupo de control (T/C = 0,19, p <0,05).

Sustancia comparativa de 5-Br (= V14)

Células de carcinoma cervical humano HeLa-MaTu (EPO-GmbH, Berlín), que se hicieron crecer en cultivo celular, se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones inmunológicamente deficientes NMRI hembras. El tratamiento se inició tan pronto como los tumores habían crecido a un tamaño de aprox. 20 mm². El estudio se dio por terminado tan pronto como los tumores en uno de los grupos alcanzaron un tamaño de aprox. 160 mm².

Se utilizaron los siguientes grupos de ensayo:

- Grupo 1: control, tratamiento con solubilizante (40% de PEG 400/60% de agua)
- Grupo 2: compuesto conforme al documento WO 2005/037800, preparado según la preparación V14 arriba expuesta (6 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)
- Grupo 3: compuesto conforme al documento WO 2005/037800, preparado según la preparación V14 arriba expuesta (8 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)
- Grupo 4: compuesto conforme al documento WO 2005/037800, preparado según la preparación V14 arriba expuesta (10 mg / kg, vía oral, 2 veces diario los días 5, 6, 12, 13, 19, 20)

El estudio fue diseñado para determinar la respuesta inicial de un modelo de xenoinjerto de carcinoma cervical humano a las terapias con la sustancia comparativa de 5-Br V14. El efecto inhibitor del crecimiento de los compuestos se ensayó en el modelo de tumor cervical HeLa-MaTu como xenoinjerto en ratones inmunológicamente deficientes NMRI. V14 se disolvió por completo en el solubilizante 40% de polietilenglicol 400 (PEG 400) / 60% de agua a una concentración final de 0,6 mg/ml (Grupo 2), 0,8 mg/ml (Grupo 3) o 1,0 mg/ml (Grupo 4). El tratamiento de los tumores establecidos se inició el día 5 después de la inoculación de los tumores. El estudio terminó el día 20 después de que el tamaño del tumor en los animales del Grupo 1 (control) había rebasado el tamaño de aprox. 160 mm².

Los resultados de los estudios (Fig. 8) demuestran que V14, en un esquema de tratamiento consistente en dos aplicaciones orales diarias en 2 días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, inhibe de manera dependiente de la dosis el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de HeLa-MaTu. En el grupo de dosis más elevada (10 mg/kg, Grupo 4), el crecimiento del tumor es inhibido débilmente y se alcanza una reducción del peso del tumor al final del estudio a 44% del grupo control (T/C = 0,44, no se alcanzó una significancia estadística).

Conclusión

El estereoisómero 2 del Ejemplo 1 (Ejemplo 1-SI-2 (5-CF₃)) alcanza, en el esquema de tratamiento cíclico que consiste en dos aplicaciones diarias orales con una dosis de 2,5 mg/kg en dos días sucesivos, seguido de 5 días libres de tratamiento, una inhibición casi completa del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de HeLa-MaTu (relación de tratamiento/control T/C = 0,19). El compuesto 5-Br conforme al documento WO 2005/037800 (= V14 (5-Br)) alcanza, en el esquema de tratamiento cíclico tolerable correspondiente, a una dosis de 10 mg/kg, una inhibición débil en el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto HeLa-MaTu (relación tratamiento/control T/C = 0,44). Sorprendentemente, en comparación con V14 (5-Br), el Ejemplo 1-SI-2 (5-CF₃) muestra una potencia claramente más alta (dosis de 2,5 mg/kg para el Ejemplo 1-SI-2 en comparación con 10 mg/kg para V14) y una efectividad antitumoral claramente superior (inhibición del crecimiento del tumor con una T/C = 0,19 para el Ejemplo 1-SI-2 en comparación con una inhibición del crecimiento del tumor con una T/C = 0,44 para V14).

Descripción de las figuras

La **Fig. 1** muestra la inhibición del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de tumor cervical HeLa-MaTu humano bajo tratamiento con el Ejemplo 5-SI-2. Células HeLa-MaTu se implantaron por vía subcutánea el día 0 en ratones NMRI inmunológicamente deficientes. El tratamiento se inició el día 4 después de que los tumores habían alcanzado un tamaño de aprox. 20 mm². Los tratamientos se llevaron a cabo con las siguientes dosificaciones y esquemas de aplicación:

- Grupo 1: (grupo control) - solubilizante (40% de PEG400 / 60% de agua)
- Grupo 2: Ejemplo 5-SI-2, esquema de tratamiento cíclico,
2 veces al día, por vía oral, los días 4, 5, 11, 12, dosificación de 5 mg/kg.

A) Transcurso en el tiempo del crecimiento de los tumores de xenoinjertos de HeLa-MaTu.
B) Peso de los tumores HeLa-MaTu el día 17, así como la relación del peso medio del tumor en el grupo de tratamiento al peso medio del tumor en el grupo control (T/C).

La **Fig. 2** muestra la inhibición del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de tumor cervical HeLa-MaTu humano bajo tratamiento con V11. Células HeLa-MaTu se implantaron por vía subcutánea el día 0 en ratones NMRI inmunológicamente deficientes. El tratamiento se inició el día 4 después de que los tumores habían alcanzado un tamaño de aprox. 20 mm². Los tratamientos se llevaron a cabo con las siguientes dosificaciones y esquemas de aplicación:

- Grupo 1: (grupo control) - solubilizante (30% de HPβCD / 70% de agua,
1 vez al día, oral los días 4-17)
- Grupo 2: V11, esquema de tratamiento cíclico,
2 veces al día, por vía oral, los días 4, 5, 11, 12, dosificación de 8 mg/kg.

A) Transcurso en el tiempo del crecimiento de los tumores de xenoinjertos de HeLa-MaTu.
B) Peso de los tumores HeLa-MaTu el día 17, así como la relación del peso medio del tumor de los respectivos grupos de tratamiento al peso medio del tumor en el grupo control (T/C).

La **Fig. 3** muestra la inhibición del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de tumor cervical HeLa-MaTu humano bajo tratamiento con el Ejemplo 6-SI-2. Células HeLa-MaTu se implantaron por vía subcutánea el día 0 en ratones NMRI inmunológicamente deficientes. El tratamiento se inició el día 4 después de que los tumores habían alcanzado un tamaño de aprox. 20 mm². Los tratamientos se llevaron a cabo con las siguientes dosificaciones y en un esquema de tratamiento cíclico, consistente en dos aplicaciones orales diarias los días 4, 5, 11, 12, 17 y 18:

- Grupo 1: (grupo control) - solubilizante (40% de PEG400 / 60% de agua);
- Grupo 2: Ejemplo 6-SI-2, dosificación de 3 mg/kg;
- Grupo 3: Ejemplo 6-SI-2, dosificación de 4 mg/kg;
- Grupo 4: Ejemplo 6-SI-2, dosificación de 5 mg/kg.

A) Transcurso en el tiempo del crecimiento de los tumores de xenoinjertos de HeLa-MaTu.
B) Peso de los tumores HeLa-MaTu el día 20, así como la relación del peso medio del tumor de los respectivos grupos de tratamiento al peso medio del tumor en el grupo control (T/C).

La **Fig. 4** muestra la inhibición del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de tumor cervical HeLa-MaTu humano bajo tratamiento con V12. Células HeLa-MaTu se implantaron por vía subcutánea el día 0 en ratones NMRI inmunológicamente deficientes. El tratamiento se inició el día 4 después de que los tumores habían alcanzado un tamaño de aprox. 20 mm². Los tratamientos se llevaron a cabo con las siguientes dosificaciones y en un esquema de tratamiento cíclico, consistente en dos aplicaciones orales diarias los días 4, 5, 11, 12, 17, 18, 23 y 24:

- Grupo 1: (grupo control) - solubilizante (40% de PEG400 / 60% de agua);
- Grupo 2: V12, dosificación de 7 mg/kg;
- Grupo 3: V12, dosificación de 8,5 mg/kg;
- Grupo 4: V12, dosificación de 10 mg/kg.

A) Transcurso en el tiempo del crecimiento de los tumores de xenoinjertos de HeLa-MaTu.
B) Peso de los tumores HeLa-MaTu el día 28, así como la relación del peso medio del tumor de los respectivos grupos de tratamiento al peso medio del tumor en el grupo control (T/C).

La **Fig. 5** muestra la inhibición del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de tumor cervical HeLa-MaTu humano bajo tratamiento con el Ejemplo 2-SI-2. Células HeLa-MaTu se implantaron por vía subcutánea el día 0 en

ratones NMRI inmunológicamente deficientes. El tratamiento se inició el día 5 después de que los tumores habían alcanzado un tamaño de aprox. 20 mm². Los tratamientos se llevaron a cabo con las siguientes dosificaciones y en un esquema de tratamiento cíclico, consistente en dos aplicaciones orales diarias los días 5, 6, 12, 13, 19 y 20:

- 5 Grupo 1: (grupo control) - solubilizante (40% de PEG400 / 60% de agua);
 Grupo 2: Ejemplo 2-SI-2, dosificación de 1,5 mg/kg;
 Grupo 3: Ejemplo 2-SI-2, dosificación de 2 mg/kg;
 Grupo 4: Ejemplo 2-SI-2, dosificación de 2,5 mg/kg.

- 10 A) Transcurso en el tiempo del crecimiento de los tumores de xenoinjertos de HeLa-MaTu.
 B) Peso de los tumores HeLa-MaTu el día 20, así como la relación del peso medio del tumor de los respectivos grupos de tratamiento al peso medio del tumor en el grupo control (T/C).

- 15 La **Fig. 6** muestra la inhibición del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de tumor cervical HeLa-MaTu humano bajo tratamiento con V13. Células HeLa-MaTu se implantaron por vía subcutánea el día 0 en ratones NMRI inmunológicamente deficientes. El tratamiento se inició el día 5 después de que los tumores habían alcanzado un tamaño de aprox. 20 mm². Los tratamientos se llevaron a cabo con las siguientes dosificaciones y en un esquema de tratamiento cíclico, consistente en dos aplicaciones orales diarias los días 5, 6, 12, 13, 19 y 20:

- 20 Grupo 1: (grupo control) - solubilizante (40% de PEG400 / 60% de agua);
 Grupo 2: V13, dosificación de 6 mg/kg;
 Grupo 3: V13, dosificación de 8 mg/kg;
 Grupo 4: V13, dosificación de 10 mg/kg.

- 25 A) Transcurso en el tiempo del crecimiento de los tumores de xenoinjertos de HeLa-MaTu.
 B) Peso de los tumores HeLa-MaTu el día 20, así como la relación del peso medio del tumor de los respectivos grupos de tratamiento al peso medio del tumor en el grupo control (T/C).

- 30 La **Fig. 7** muestra la inhibición del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de tumor cervical HeLa-MaTu humano bajo tratamiento con el Ejemplo 1-SI-2. Células HeLa-MaTu se implantaron por vía subcutánea el día 0 en ratones NMRI inmunológicamente deficientes. El tratamiento se inició el día 5 después de que los tumores habían alcanzado un tamaño de aprox. 20 mm². Los tratamientos se llevaron a cabo con las siguientes dosificaciones y en un esquema de tratamiento cíclico, consistente en dos aplicaciones orales diarias los días 5, 6, 12, 13, 19 y 20.

- 35 Grupo 1: (grupo control) - solubilizante (40% de PEG400 / 60% de agua);
 Grupo 2: Ejemplo 1-SI-2, dosificación de 1,5 mg/kg;
 Grupo 3: Ejemplo 1-SI-2, dosificación de 2 mg/kg;
 Grupo 4: Ejemplo 1-SI-2, dosificación de 2,5 mg/kg.

- 40 A) Transcurso en el tiempo del crecimiento de los tumores de xenoinjertos de HeLa-MaTu.
 B) Peso de los tumores HeLa-MaTu el día 20, así como la relación del peso medio del tumor de los respectivos grupos de tratamiento al peso medio del tumor en el grupo control (T/C).

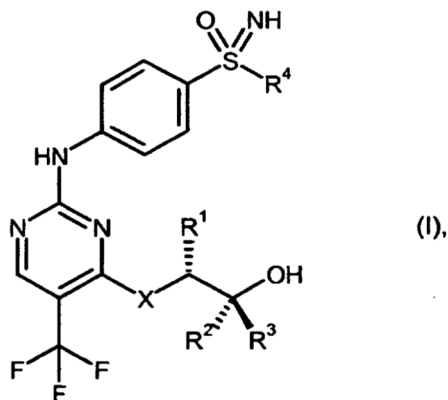
- 45 La **Fig. 8** muestra la inhibición del crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto de tumor cervical HeLa-MaTu humano bajo tratamiento con V14. Células HeLa-MaTu se implantaron por vía subcutánea el día 0 en ratones NMRI inmunológicamente deficientes. El tratamiento se inició el día 5 después de que los tumores habían alcanzado un tamaño de aprox. 20 mm². Los tratamientos se llevaron a cabo con las siguientes dosificaciones y en un esquema de tratamiento cíclico, consistente en dos aplicaciones orales diarias los días 5, 6, 12, 13, 19 y 20:

- 50 Grupo 1: (grupo control) - solubilizante (40% de PEG400 / 60% de agua);
 Grupo 2: V14, dosificación de 6 mg/kg;
 Grupo 3: V14, dosificación de 8 mg/kg;
 Grupo 4: V14, dosificación de 10 mg/kg.

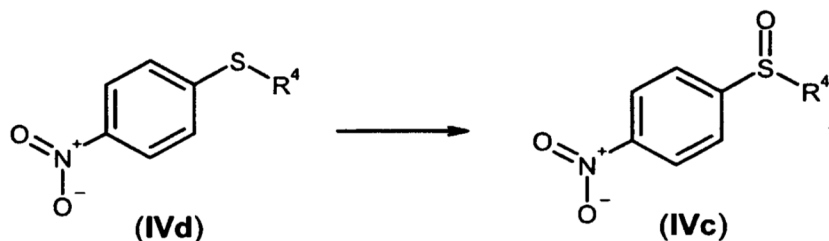
- 55 A) Transcurso en el tiempo del crecimiento de los tumores de xenoinjertos de HeLa-MaTu.
 B) Peso de los tumores HeLa-MaTu el día 20, así como la relación del peso medio del tumor de los respectivos grupos de tratamiento al peso medio del tumor en el grupo control (T/C).

REIVINDICACIONES

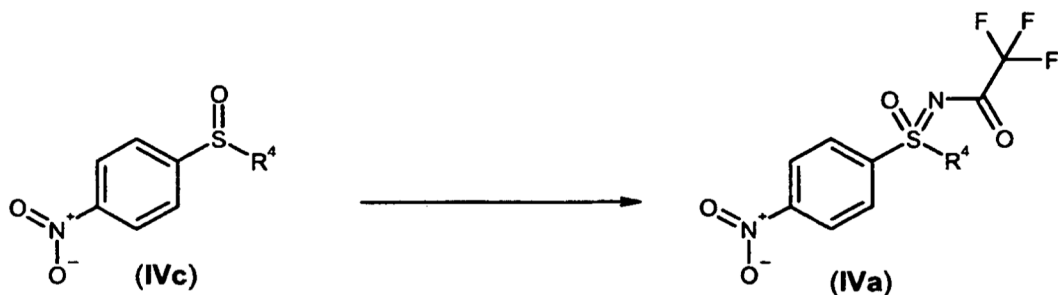
1. Compuestos de la fórmula general (I)



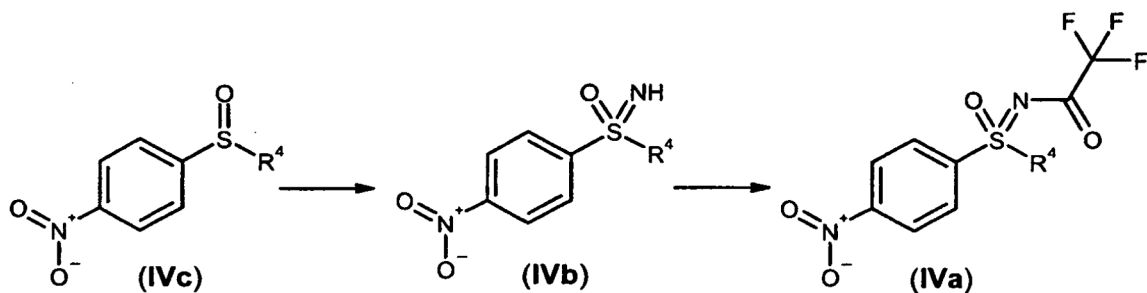
- 5 en la que
 X representa -O- o -NH-, y
 R¹ representa un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, y
 R² y R³, independientemente uno de otro, representa hidrógeno, un grupo metilo o etilo,
 y
 10 R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un anillo cicloalquilo C₃-C₇,
 así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros.
2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde X representa -O-, así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros.
- 15 3. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R¹ representa un grupo metilo, así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros.
- 20 4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² representa un grupo metilo, así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros.
5. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R³ representa hidrógeno o un grupo metilo, así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros.
- 25 6. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁴ representa un grupo metilo o etilo o representa un anillo ciclopropilo, así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros.
7. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que
 30 X representa -O- o -NH-, y
 R¹ representa un grupo metilo, y
 R² representa un grupo metilo, y
 R³ representa hidrógeno o un grupo metilo, y
 R⁴ representa un grupo metilo o etilo o representa un anillo ciclopropilo,
 así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros.
- 35 8. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (Ia), que comprende al menos una de las etapas a) – h)
 a) oxidación de un compuesto de fórmula (IVd) en el sulfóxido de fórmula (IVc).



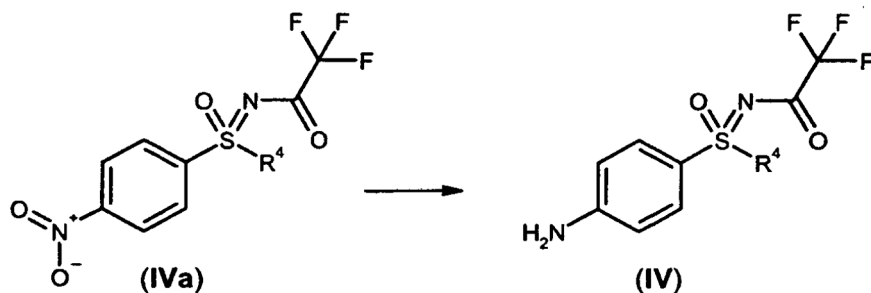
b₁) iminación directa del sulfóxido de fórmula (IVc) para dar una sulfoximina protegida de fórmula (IVa).



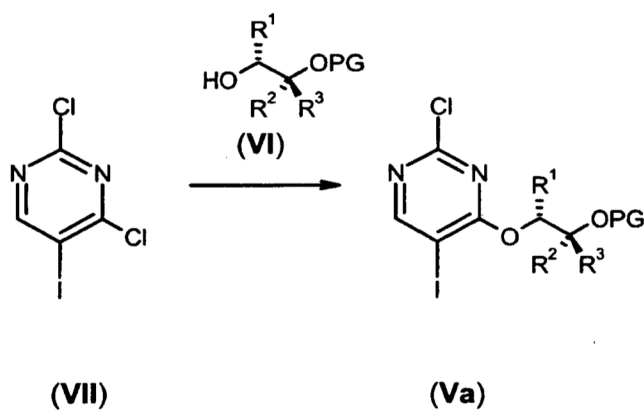
- 5 b₂) iminación del sulfóxido de fórmula (IVc) para dar una sulfoximina no protegida de fórmula (IVb) y subsiguiente introducción del grupo protector para dar un compuesto de fórmula (IVa).



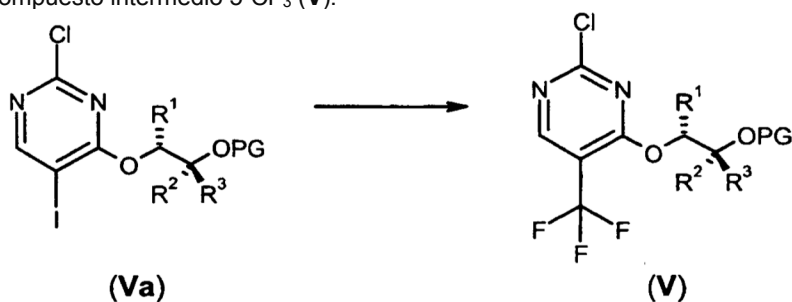
c) reducción del compuesto de fórmula (IVa) en un compuesto de fórmula (IV)



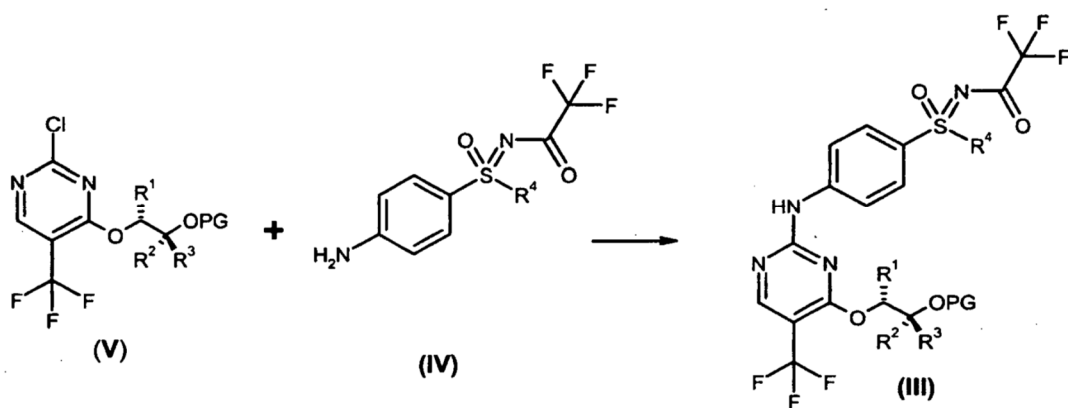
- 10 d) funcionalización de la posición 4 de 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (VII) mediante reacción con un diol mono-prottegido de fórmula (VI) bajo formación de un compuesto intermedio de fórmula (Va).



e) preparación del compuesto intermedio 5- CF_3 (V).

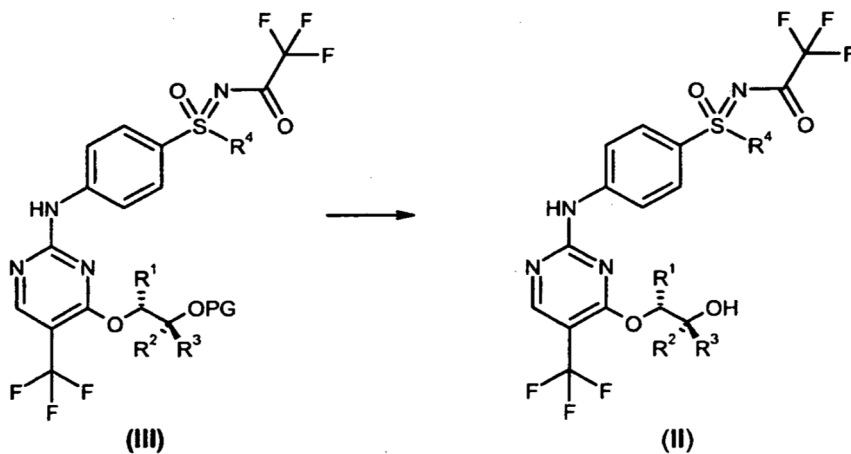


f) acoplamiento de los compuestos de fórmulas (IV) y (V) para dar el compuesto intermedio de fórmula (III).

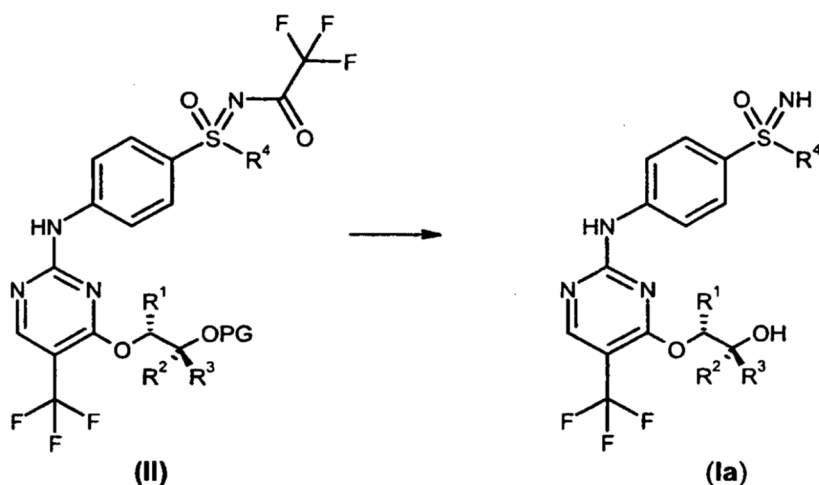


5

g) disociación del grupo protector (PG) bajo formación de (II).



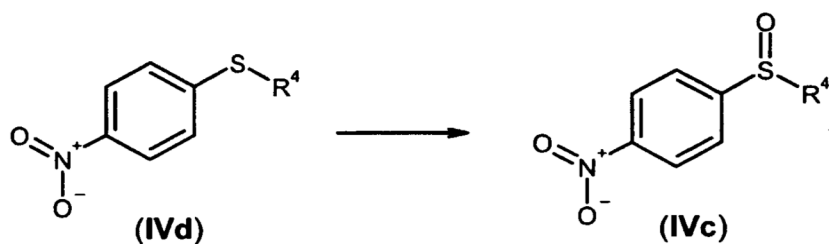
h) disociación del grupo protector en la sulfoximina con formación de (Ia).



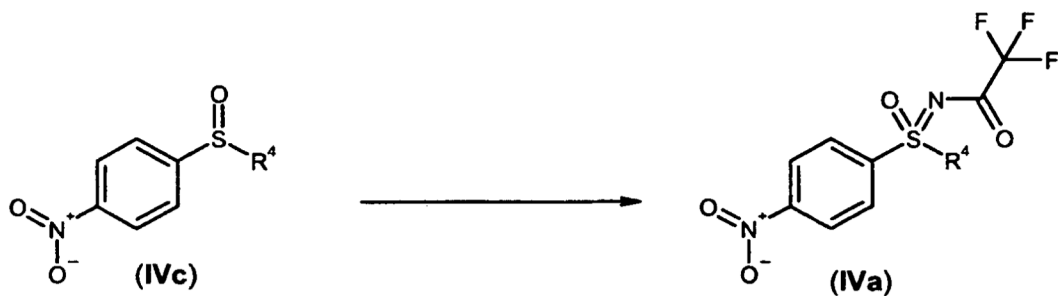
en donde los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 presentan los significados indicados en la fórmula general (I) de las reivindicaciones 1 a 7.

- 5 9. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (Ib), que comprende al menos una de las etapas a) – f)

a) oxidación de un compuesto de fórmula (IVd) en el sulfóxido de fórmula (IVc).

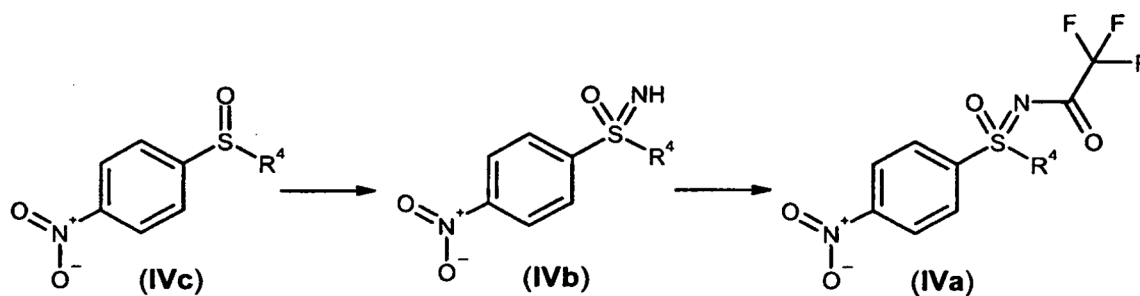


- 10 b₁) iminación directa del sulfóxido de fórmula (IVc) para dar una sulfoximina protegida de fórmula (IVa).

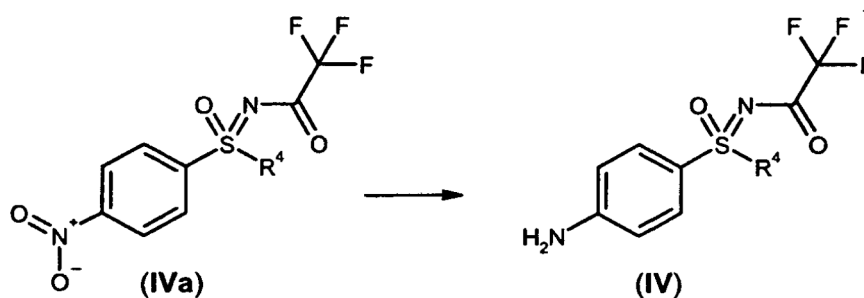


o

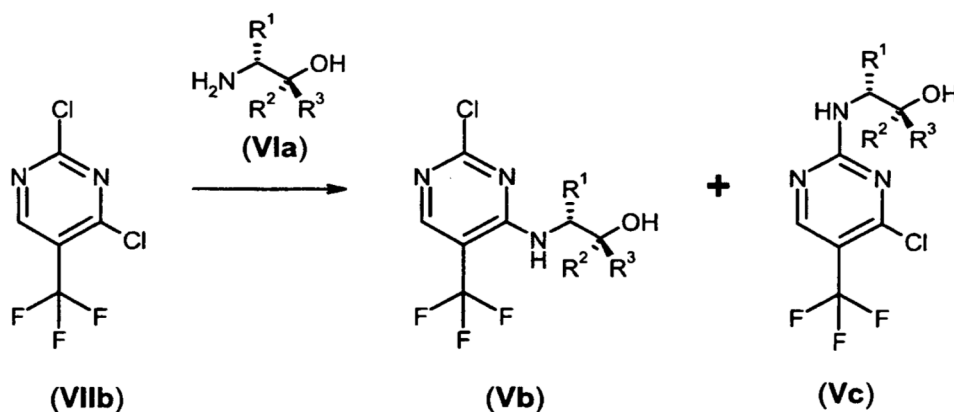
b₂) iminación del sulfóxido de fórmula (IVc) para dar una sulfoximina no protegida de fórmula (IVb) y subsiguiente introducción del grupo protector para dar un compuesto de fórmula (IVa).



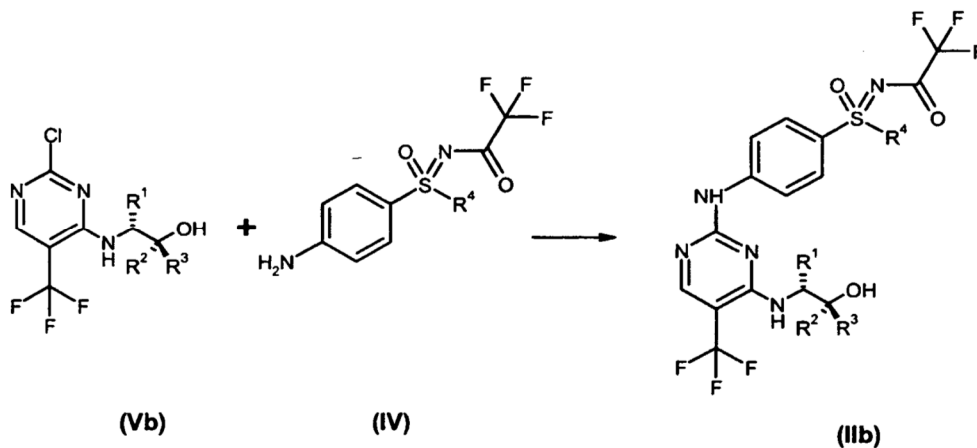
c) reducción del compuesto de fórmula (IVa) en un compuesto de fórmula (IV)



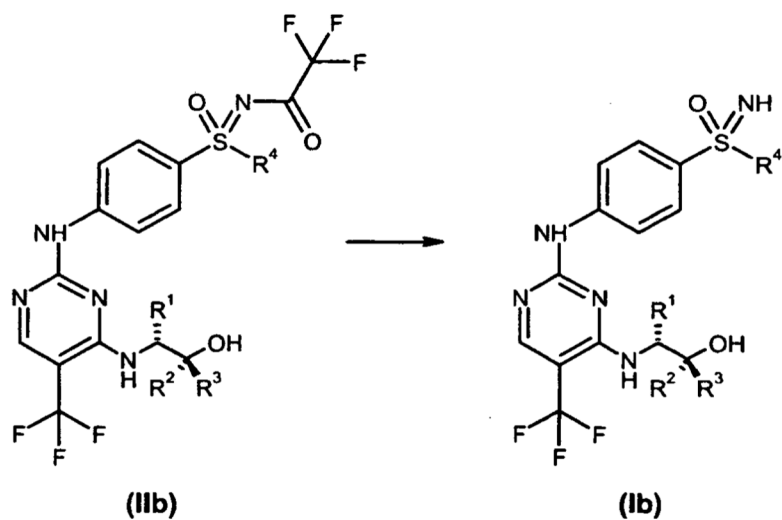
5 d) funcionalización de la posición 4 de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (VIIb) mediante reacción con una amina de fórmula (VIa) bajo formación de un compuesto intermedio de fórmula (Vb).



e) acoplamiento de compuestos de fórmula (Vb) y (IV) para dar el compuesto intermedio de fórmula (IIb).



f) disociación del grupo protector en la sulfoximina con formación de (Ib).



en donde los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 presentan los significados indicados en la fórmula general (I) de las reivindicaciones 1 a 7.

- 5 10. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como medicamento.
11. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
- 10 12. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como medicamentos contra el cáncer.
13. Formulación farmacéutica que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7.

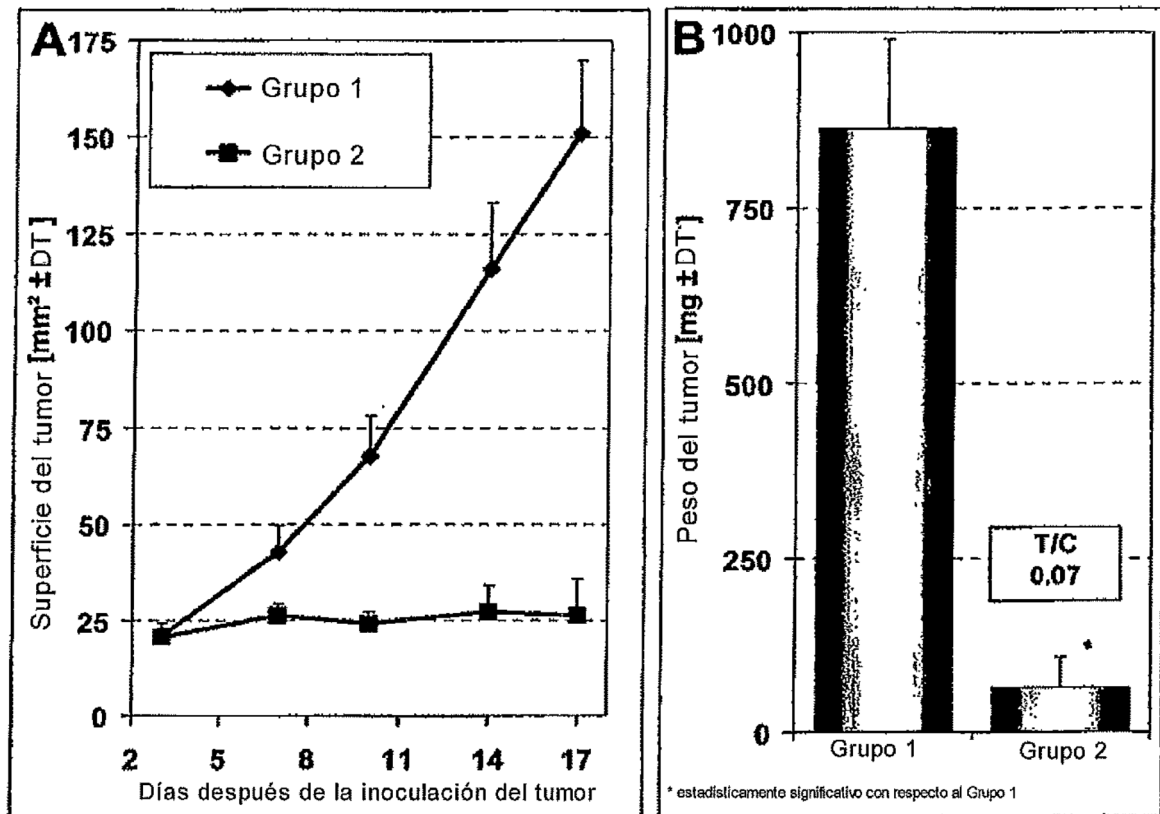


Fig.1

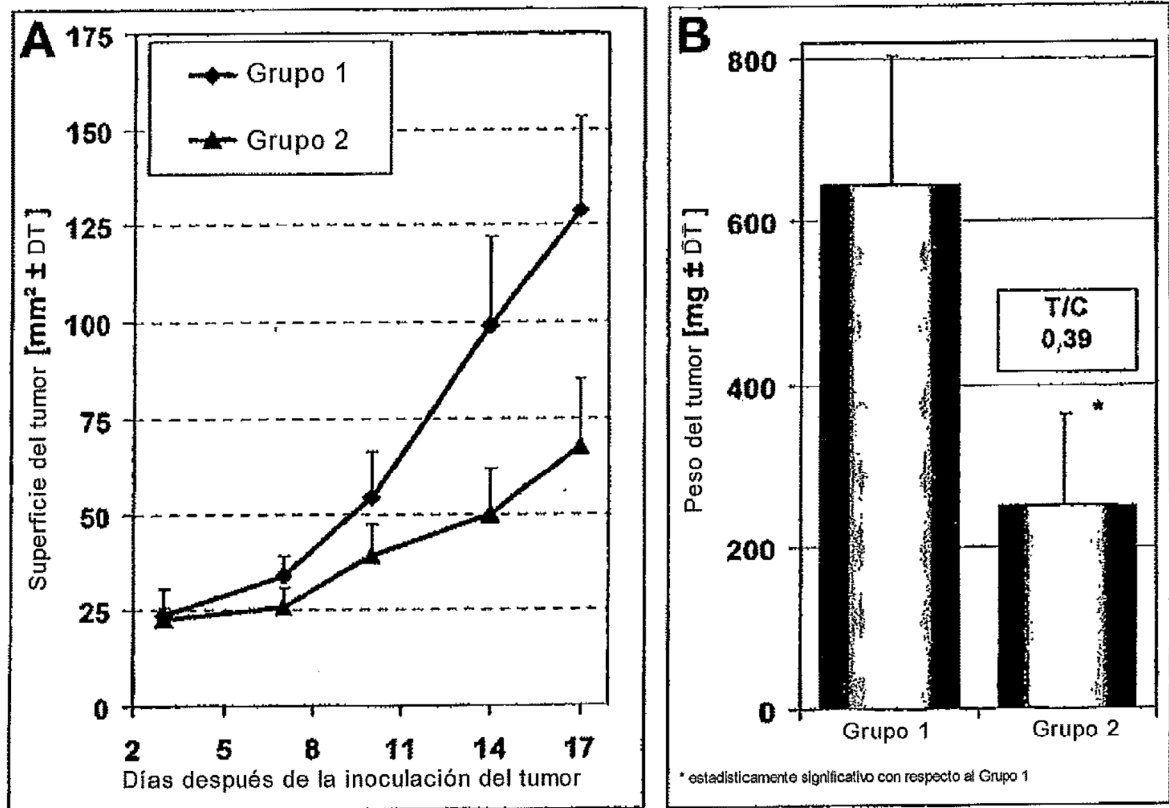


Fig.2

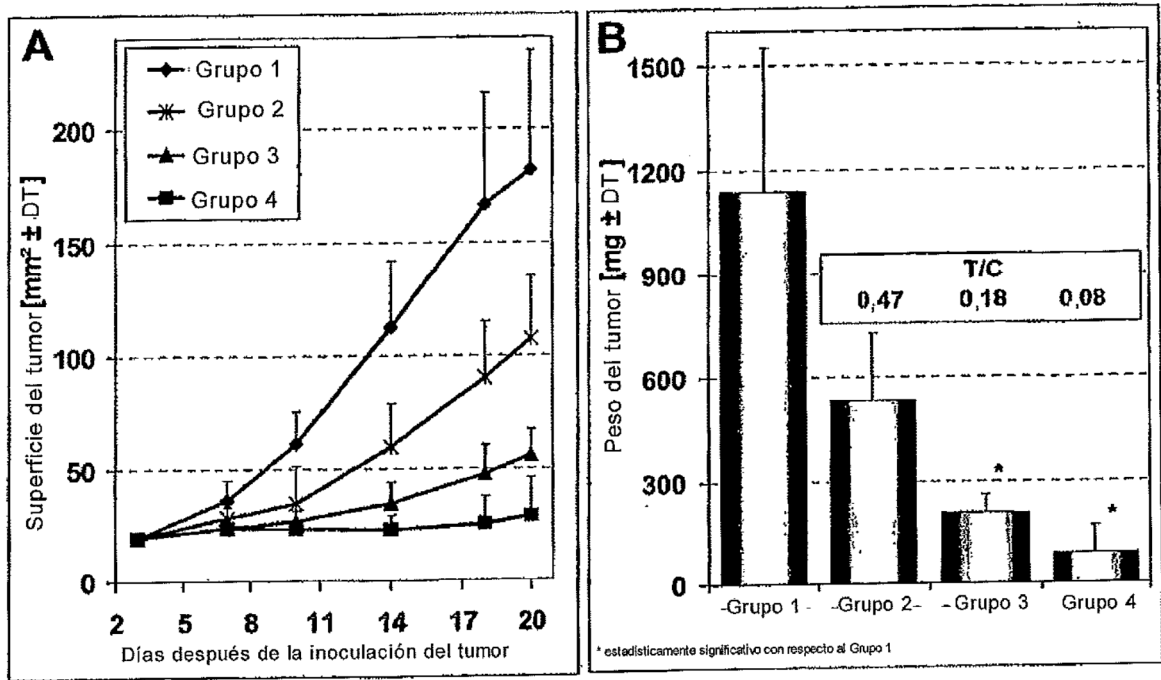


Fig.3

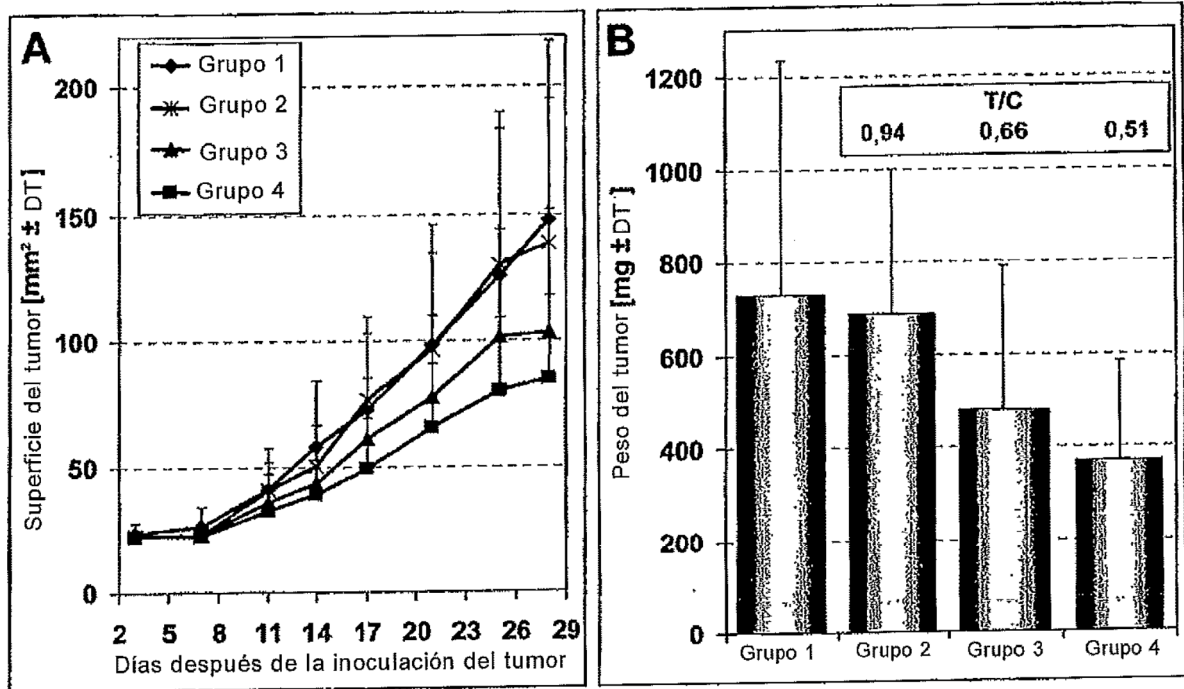


Fig.4

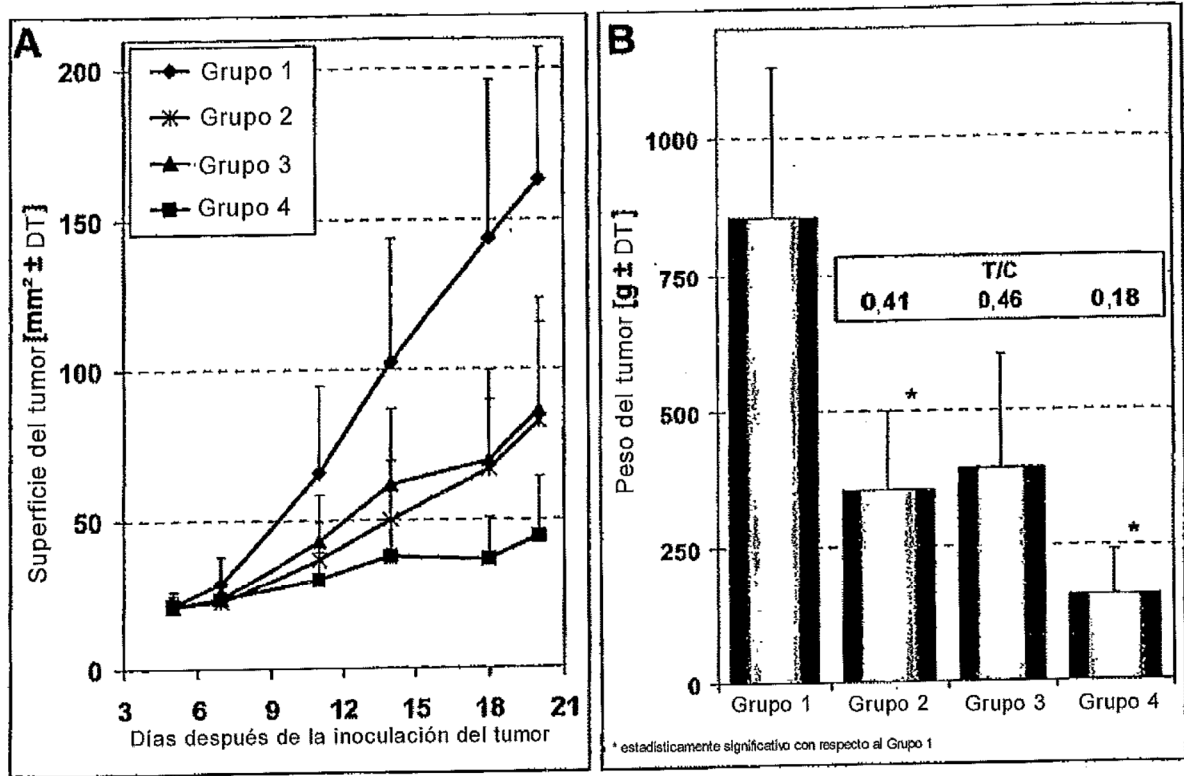


Fig.5

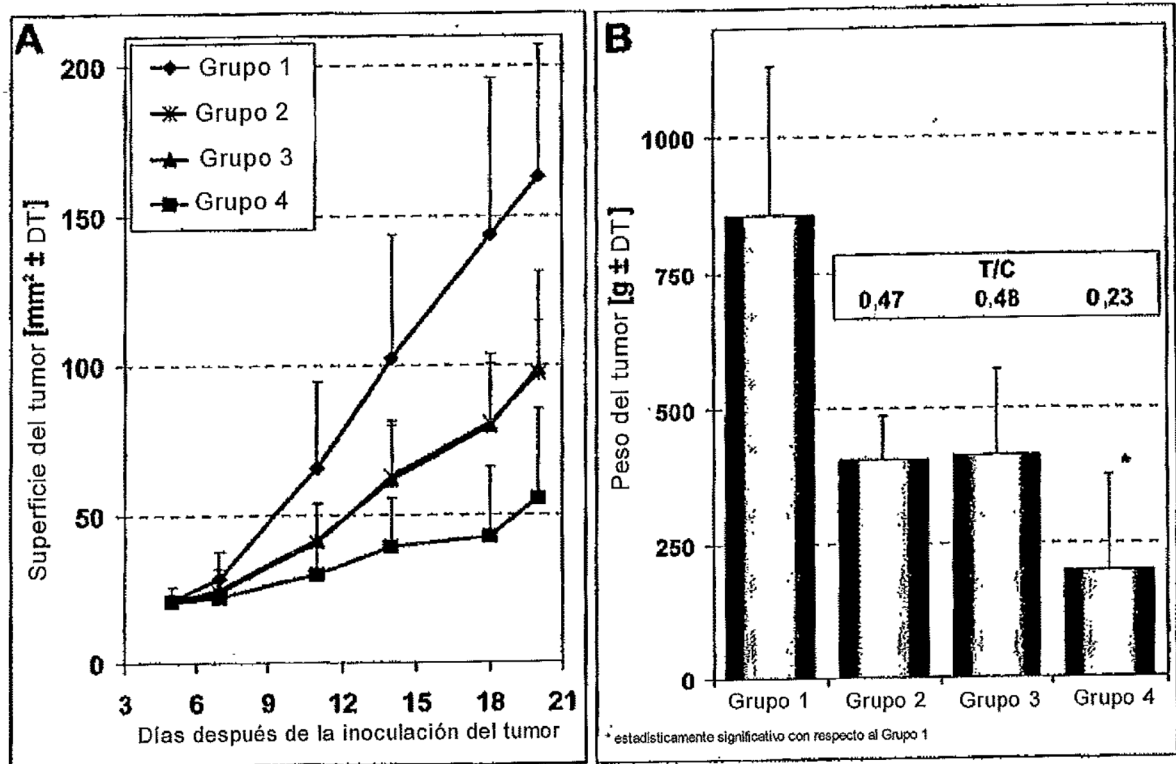


Fig.6

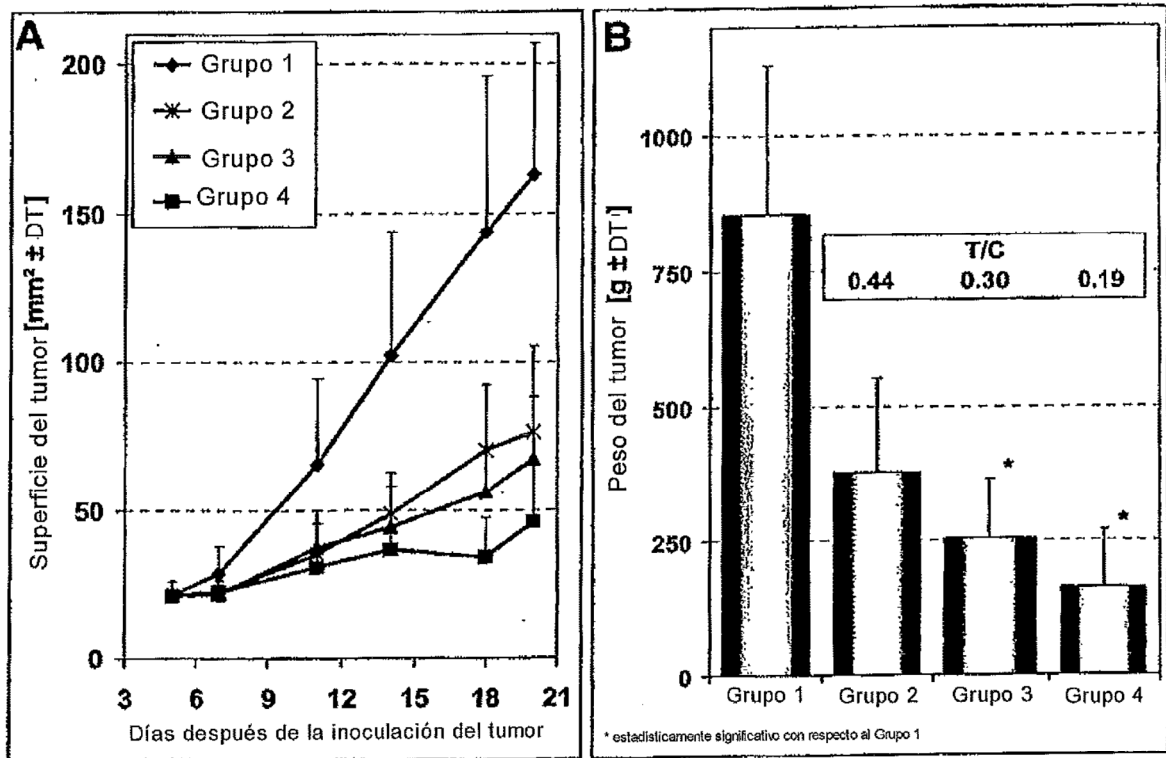


Fig.7

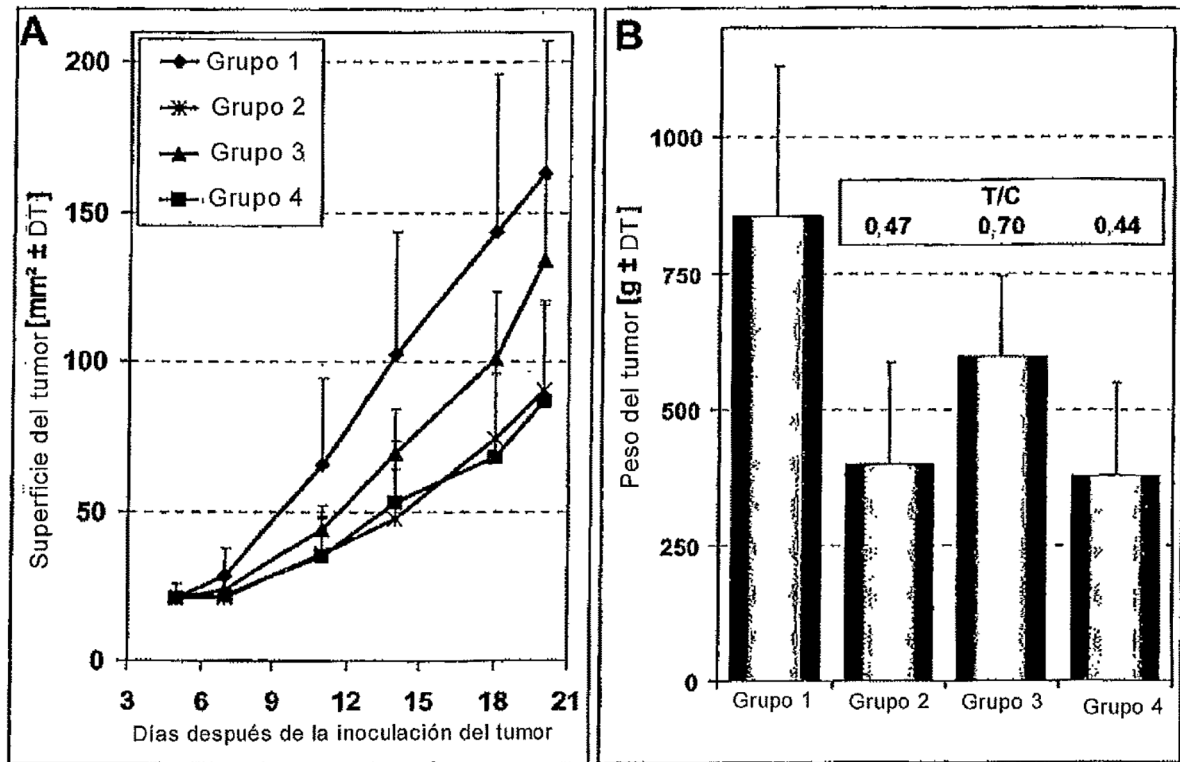


Fig.8