

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 709**

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: **08.10.2009 E 09778863 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2342185**

54 Título: **Derivados de anilino pirimidina sustituidos con sulfona como inhibidores de CDK, su preparación y su uso como fármaco**

30 Prioridad:

21.10.2008 EP 08167115

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

26.04.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 567 709 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 sulfona como inhibidores de CDK, su preparación y su uso como fármaco

5 La presente invención representa derivados de anilino-pirimidina sustituidos con sulfona, al procedimiento para su preparación así como a su uso como medicamento para el tratamiento de distintas enfermedades.

Las cinasas dependientes de ciclina (*cyclin-dependent kinase*, CDK) son una familia de enzimas que desempeña un papel importante en la regulación del ciclo celular y, por tanto, representa una diana particularmente interesante para el desarrollo de pequeñas moléculas inhibitoras. Los inhibidores selectivos de las CDK se pueden usar para el tratamiento de cáncer u otras enfermedades que tienen como causa alteraciones de la proliferación celular.

10 Las pirimidinas y análogos ya se han descrito como principios activos, tales como, por ejemplo, las 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). Como 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).

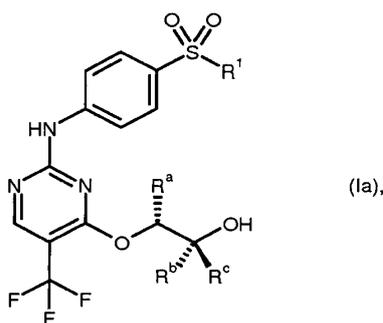
En particular, en los documentos WO 02/096888 y WO 03/076437 se han desvelado derivados de pirimidina que presentan efectos inhibidores con respecto a las CDK.

20 El documento WO 2005/037800 desvela derivados de anilino-pirimidina sustituidos con sulfoximina como inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina. A modo de ejemplo se han probado estructuras que en la posición 5 de la pirimidina no están sustituidas o sustituidas con halógeno, en particular con bromo. Ninguna de las estructuras desveladas específicamente presenta un sustituyente 5-trifluorometilo.

25 El documento WO 2003/032997 desvela anilino-pirimidinas sustituidas con sulfona para las que, no obstante, en la posición 4 de la pirimidina está previsto de forma obligada un resto que contiene nitrógeno. La estructura desvelada específicamente que se aproxima más a las estructuras de acuerdo con la invención es la estructura 692 del ejemplo 1.

30 Partiendo de este estado de la técnica, el objetivo de la presente invención consiste en facilitar compuestos que inhiban con mayor intensidad la actividad de las cinasas dependientes de ciclina que los compuestos del estado de la técnica. Además, los compuestos han de ser más selectivos frente a la inhibición del receptor cinasa 2 de VEGF (VEGF-R2). Los compuestos deben ser bastante permeables en dirección de absorción y poco permeables en dirección de salida. En particular, los compuestos, también en células tumorales resistentes a quimioterapia, deben tener un intenso efecto antiproliferativo.

Ahora se han hallado compuestos de Fórmula general (Ia)



en la que

35 R^1 representa un grupo metilo o representa un anillo ciclopropilo y
 R^a y R^b representan un grupo metilo y
 R^c representa hidrógeno o un grupo metilo

así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

R^1 representa un grupo metilo o representa un anillo ciclopropilo.

40 R^a y R^b representan un grupo metilo y R^c representa hidrógeno o un grupo metilo.

La Fórmula (Ia) resume este grupo de compuestos.

Se prefieren los siguientes compuestos

- (2R,3R)-3-[2-(4-ciclopropanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-butan-2-ol
- (2R,3R)-3-[2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-butan-2-ol
- (R)-3-[2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-2-metil-butan-2-ol

5 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento

- de cáncer, tales como tumores sólidos, metástasis tumorales y tumores hematológicos, en particular:

10 tumores de cabeza y cuello; tumores pulmonares y bronquiales; tumores gastrointestinales tales como, por ejemplo, carcinoma de estómago, carcinoma colorrectal, carcinoma de páncreas, carcinoma hepatocelular; tumores con actividad de endocrina; carcinomas mamarios y tumores ginecológicos; tumores urogenitales tales como, por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de vejiga, carcinoma de próstata; tumores de la piel; sarcomas; leucemias y linfomas.

- de enfermedades virales así como

- de enfermedades cardiovasculares tales como estenosis, arterioesclerosis y reestenosis, reestenosis inducidas por estent.

15 La formulación de los compuestos de acuerdo con la invención hasta dar preparados farmacéuticos se realiza de forma en sí conocida al traspasar el o los principios activos con los coadyuvantes habituales en la galénica en la forma de administración deseada.

20 Como coadyuvantes, a este respecto, se pueden emplear, por ejemplo, sustancias de soporte, cargas, disgregantes, aglutinantes, agentes de retención de la humedad, agentes de deslizamiento, agentes de absorción y adsorción, diluyentes, disolventes, codisolventes, emulsionantes, mediadores de disolución, correctores de sabor, colorantes, conservantes, estabilizantes, humectantes, sales para la modificación de la presión osmótica o tampones.

A este respecto se ha de señalar a Remington's Pharmaceutical Science, 15ª ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden estar presentes en forma sólida, por ejemplo, como comprimidos, grageas, píldoras, supositorios, cápsulas, sistemas transdérmicos o en forma semisólida, por ejemplo, como pomadas, cremas, geles, supositorios, emulsiones o en forma líquida, por ejemplo, como soluciones, tinturas, suspensiones o emulsiones.

30 Pueden ser coadyuvantes en el sentido de la invención, por ejemplo, sales, sacáridos (mono-, di-, tri-, oligo- y/o polisacáridos), proteínas, aminoácidos, péptidos, grasas, ceras, aceites, hidrocarburos así como sus derivados, pudiendo ser los coadyuvantes de origen natural o pudiéndose obtener de forma sintética o parcialmente sintética.

Para la administración oral o peroral se consideran, en particular, comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

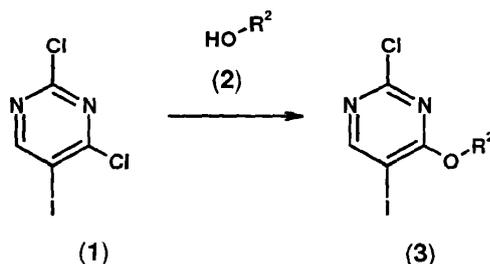
Para la administración parenteral se consideran, en particular, suspensiones, emulsiones y, sobre todo, soluciones.

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

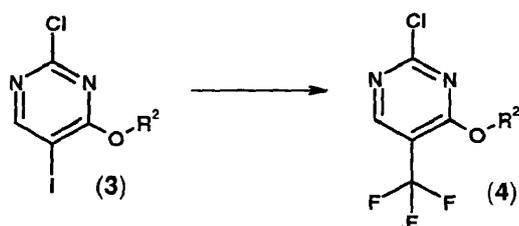
35 Los siguientes ejemplos explican la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención sin limitar el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos.

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

40 a₁) funcionalización de la posición 4 de 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (1) mediante reacción con un alcohol de Fórmula (2) con formación de un intermedio de Fórmula (3)

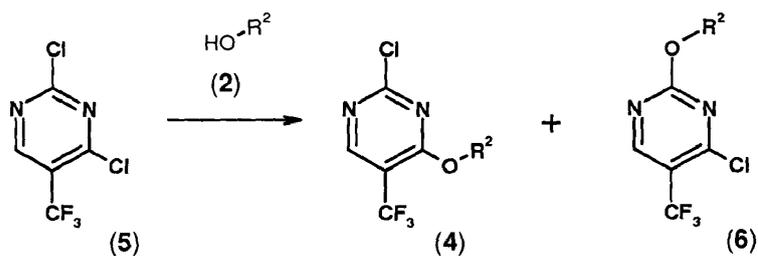


y posterior reacción del intermedio (3) con formación del intermedio 5-CF₃ (4)



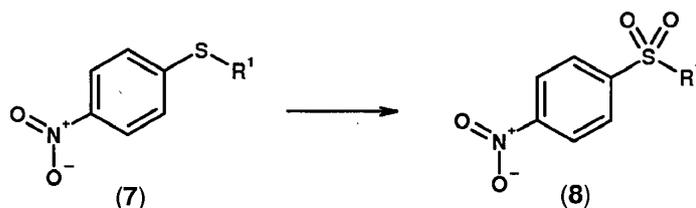
o como alternativa

a₂) reacción directa de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (5) y un alcohol de Fórmula (2) con formación del intermedio 5-CF₃ (4).

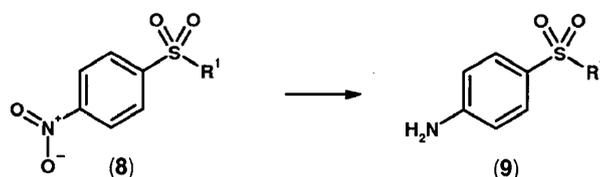


5

b) Oxidación de un tioéter de Fórmula (7) hasta dar la sulfona de Fórmula (8).

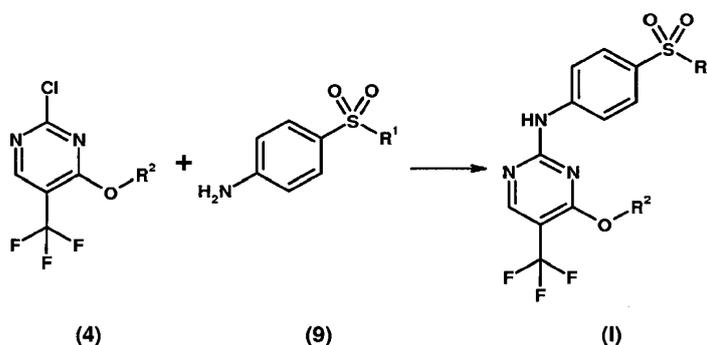


c) Reducción del compuesto de Fórmula (8) hasta dar un compuesto de Fórmula (9).



10

d) Acoplamiento de los compuestos de Fórmula (4) y (9).



Dado el caso, la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención requiere la introducción y posterior escisión de grupos protectores (véase, por ejemplo: P. J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994) tal como, por ejemplo, en la cadena lateral de la posición 4.

15 Etapa de procedimiento a₁

La reacción de 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (1) con un alcohol de Fórmula (2) en condiciones básicas posibilita la preparación de un producto de Fórmula (3) (véase, por ejemplo: (a) U. Lücking y col, documento WO 2007/071455). El uso descrito de hidruro de sodio es particularmente adecuado para la preparación.

Para la sustitución de un halógeno por un grupo trifluorometilo en un compuesto heteroaromático que contiene nitrógeno están disponibles en principio distintos procedimientos (véase, por ejemplo: 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 y col, J. Med. Chem 1997, 40, 4290).

- 5 Para la sustitución del yodo en la posición 5 de la pirimidina (**3**) por un grupo CF₃ con formación de un compuesto de Fórmula (**4**) es particularmente adecuado el uso descrito de yoduro de cobre (I), fluoruro de potasio y (trifluorometil)-trimetilsilano en *N*-metil-2-pirrolidinona y THF.

Etapa de procedimiento a₂)

- 10 La reacción de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (**5**) con un alcohol de Fórmula (**2**) en condiciones básicas presente en la preparación de los productos (**4**) y (**6**). Los regioisómeros pueden separarse mediante cromatografía por norma general (véase, por ejemplo: (a) T. M. Caldwell y col, documento WO 2006/081388, pág. 50, Ejemplo 1, D). El uso descrito de hidruro de sodio es particularmente adecuado para la preparación.

Etapa de procedimiento b)

- 15 Un compuesto de Fórmula (**7**) se oxida hasta dar la sulfona de Fórmula (**8**). Para convertir un tioéter en una sulfona están disponibles numerosos procedimientos, por ejemplo, mediante el uso de los oxidantes peróxido de hidrógeno o permanganato de potasio. El uso descrito de ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA) es particularmente adecuado para la preparación de compuestos de Fórmula (**8**).

Etapa de procedimiento c)

- 20 Para la posterior reducción del grupo nitro aromático hasta dar un compuesto de Fórmula (**9**) en principio está disponible una serie de condiciones de reacción (véase, por ejemplo: R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, Nueva York, 1989, 411). Por ejemplo, la hidrogenación descrita mediante el uso de níquel Raney en THF es particularmente adecuada.

Etapa de procedimiento d)

- 25 Un compuesto de Fórmula (**4**) se puede hacer reaccionar con una anilina de Fórmula (**9**) hasta dar un compuesto de Fórmula (**I**) (véase, por ejemplo: (a) J. Bryant y col, documento WO 2004/048343).

Indicaciones generales

Todas las reacciones con compuestos sensibles a oxidación o hidrólisis se llevaron a cabo en argón y con disolventes secados.

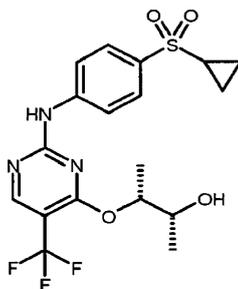
- 30 La denominación de las sustancias se realiza mediante el uso del programa *Autonom 2000 Name*, que está implementado en MDL ISIS Draw.

Abreviaturas

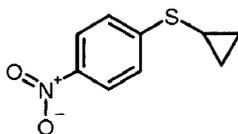
Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
Aloc	aliloxicarbonilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BOM	benciloximetilo
br	ancho
Cl	ionización química
d	doblete
dd	doblete de doblete
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI	ionización por electropulverización
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
m	multiplete
MEM	(2-metoxietoxi)metilo

(continuación)

Abreviatura	Significado
MOM	metoximetilo
MS	espectrometría de masas
MTM	metiltiometilo
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinona
NMR	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: el desplazamiento químico (δ) se indican en ppm.
Pg	grupo protector que comprende grupos tales como, por ejemplo, TMS, TES, TBDMS, TBDPS, TIPS, bencilo, PMB, tritilo, alilo, Alloc, MOM, MTM, MEM, BOM, SEM, THP.
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
q	cuarteto
s	singlete
SEM	β -(trimetilsilil)etoximetilo
TBDMS	<i>tert</i> -butilsilildimetilo
TBDPS	<i>tert</i> -butilsilildifenilo
TEA	triethylamina
TES	triethylsilo
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TIPS	triisopropilo
TMS	trimetilsililo
tr	triplete

Ejemplo 1**(2R,3R)-3-[2-(4-ciclopropanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-butan-2-ol**

5

1a) Preparaciones de los productos intermedios**Compuesto 1.1****1-ciclopropilsulfanil-4-nitro-benceno**

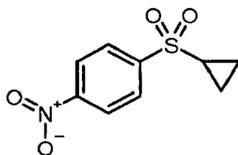
- 10 Una solución al 4 % de 3,00 g (40,5 mmol) de ciclopropanodiol (preparación según: E. Block y col, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 3492) en THF / éter de dietilo (1:1) se mezcló por porciones con 1,78 g (44,6 mmol) de hidruro de sodio (60 %) y 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se realizó la adición por porciones de 6,00 g (38,7 mmol) de 1-fluoro-4-nitro-benceno. La preparación se agitó durante 2 horas a 40 °C. Después del enfriamiento, la preparación se puso en agua y se extrajo con benceno (3 x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 95:5). Se obtuvieron 4,6 g (23,6 mmol);
- 15

rendimiento: 61 %) del producto.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 8.12 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

Compuesto 1.2

1-ciclopropanosulfonil-4-nitro-benceno



5

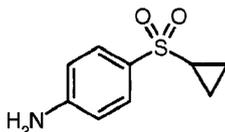
Una solución de 1,00 g (5,12 mmol) de 1-ciclopropilsulfanil-4-nitro-benceno en 120 ml de DCM se mezcló a 0 °C con 2,3 g de ácido meta-cloroperbenzoico (máx. 77 %) y a continuación se agitó durante 4,5 horas a temperatura ambiente. La preparación se puso con agitación en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se filtró a través de un filtro Whatman y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (DCM / MeOH 95:5). Se obtuvieron 1,07 g (4,70 mmol; rendimiento: 92 %) del producto.

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 8.41 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.11 (m, 4h).

Compuesto 1.3

4-ciclopropanosulfonil-fenilamina



15

Una solución de 1,60 g (7,0 mmol) de 1-ciclopropanosulfonil-4-nitro-benceno en 50 ml de etanol y 50 ml de THF se mezcló con 3,2 g de níquel Raney (al 50 % humedecido con agua) y se hidrogenó durante 1,5 horas a presión normal a 0 °C. La preparación se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,28 g (6,5 mmol; rendimiento: 92 %) del producto.

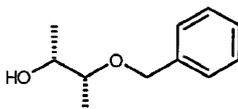
20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 7.41 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.05 (br, 2H), 2.58 (m, 1H), 0.92 (m, 4H).

MS: 198 (ESI+).

Compuesto 1.4

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



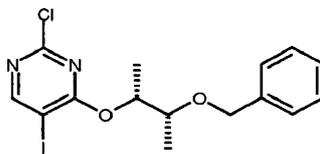
25

Una solución de 4,0 g (44,4 mmol) de (2R,3R)-butan-2,3-diol en 300 ml de THF se mezcló a temperatura ambiente con 5,0 g (44,6 mmol) de *terc*-butilato de potasio y la preparación se sometió a reflujo durante 15 minutos. La preparación se enfrió a aproximadamente 50 °C y se mezcló con 5,3 ml (44,6 mmol) de bromuro de bencilo. Se sometió a reflujo durante 3 horas, después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La preparación se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de sodio y a continuación se lavó con solución de cloruro de hidrógeno 1 N (1 x) y solución de cloruro de sodio (2 x). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 3,4 g (18,9 mmol; rendimiento: 43 %) del producto.

30

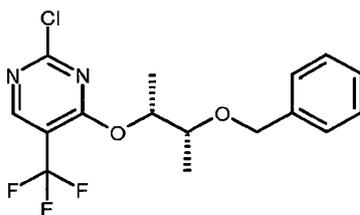
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 7.35 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 4.52 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.01 (d, 3H).

35

Compuesto 1.5**4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-yodo-pirimidina**

5 8,55 g (47,4 mmol) de (2R,3R)-3-benciloxi-butan-2-ol en 56 ml de éter de dietilo se mezclaron a 0 °C con agitación por porciones con 2,07 g de hidruro de sodio (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 puso a 0 °C en una solución de 6,52 g (23,7 mmol) de 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina en 65 ml de acetonitrilo. La preparación se agitó durante 4 horas a 40 °C y a continuación se mezcló con solución diluida de cloruro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 4,12 g (9,8 mmol; rendimiento: 41 %) del producto.

10 ¹H-NMR (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).

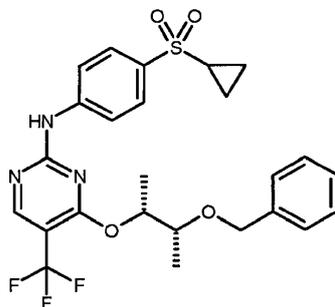
Compuesto 1.6**4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina**

15 Una solución 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 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 preparación se agitó durante 5,5 horas a 80 °C. Después del enfriamiento, la preparación se puso en solución diluida de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 2,17 g (6,0 mmol; rendimiento: 54 %) del producto.

20 ¹H-NMR (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).

25 El compuesto 1.6 como alternativa se preparó también mediante la siguiente instrucción:

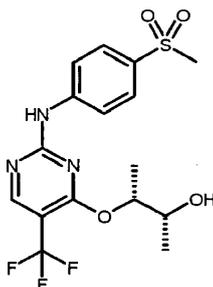
30 Una solución de 5,00 g (23,0 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina y 5,40 g (30,0 mmol) de (2R,3R)-3-benciloxi-butan-2-ol en 60 ml de éter de dietilo y 65 ml de acetonitrilo se mezcló a 0 °C con 1,21 g (27,7 mmol) de hidruro de sodio (al 55 %), dividido en 2 porciones, y a continuación se agitó durante 90 minutos a 15 °C. La preparación se mezcló con solución diluida de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 95:5). Se obtuvieron 1,60 g (4,4 mmol; rendimiento: 19 %) del producto.

Compuesto 1.7**[4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-(4-ciclopropanosulfonil-fenil)-amina**

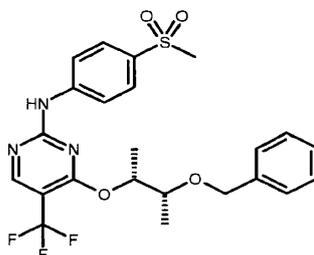
- 700 mg (1,94 mmol) de 4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina y 460 mg (2,33 mmol) de 4-ciclopropanosulfonil-fenilamina en 9,5 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,49 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 5,5 horas a 80 °C. Después del enfriamiento, la preparación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 95:5). Se obtuvieron 649 mg (1,24 mmol, rendimiento: 64 %) del producto.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 5.48 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.05 (m, 2H), 0.96 (m, 2H).
MS: 522 (ESI+)

b) Preparación del producto final

- Una solución de 541 mg (1,04 mmol) de [4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-(4-ciclopropanosulfonil-fenil)-amina en 110 ml de etanol se mezcló con 541 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y se hidrogenó a presión normal a temperatura ambiente durante una hora. La preparación se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 98:2). Se obtuvieron 175 mg (0,41 mmol; rendimiento: 39 %) del producto.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.54 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.26 (d, 3H), 1.01 (m, 7H).
MS: 432 (ESI+).

Ejemplo 2**(2R,3R)-3-[2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-butan-2-ol**

- 25 **2a) Preparación de los productos intermedios**

Compuesto 2.1**[4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-(4-metanosulfonil-fenil)-amina**

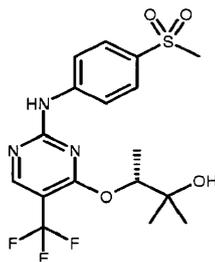
810 mg (2,25 mmol) de 4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina y 559 mg (2,69 mmol) de clorhidrato de 4-metanosulfonil-fenilamina (Acros) en 11 ml de acetonitrilo se agitaron durante 16 horas a 80 °C. Después del enfriamiento, la preparación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 770 mg (1,55 mmol; rendimiento: 69 %) del producto.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 5.48 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.15 (d, 3H). MS: 496 (ESI+)

b) Preparación del producto final

10 Una solución de 750 mg (1,51 mmol) de [4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-(4-metanosulfonil-fenil)-amina en 20 ml de etanol se mezcló con 152 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y se hidrogenó a presión normal a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se mezcló de nuevo con 152 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y se hidrogenó durante 1,5 horas. Se añadieron otros 152 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y la preparación se hidrogenó durante 1 hora. Finalmente se añadieron de nuevo 152 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y se hidrogenó durante 15 minutos. La preparación se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5). Se obtuvieron 512 mg (1,26 mmol; rendimiento: 83 %) del producto.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ=10.55 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.07 (d, 3H).
 20 MS: 405 (EI+).

Ejemplo 3

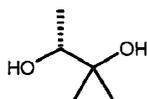
(R)-3-[2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-2-metil-butan-2-ol



3a) Preparación de los productos intermedios

25 Compuesto 3.1.

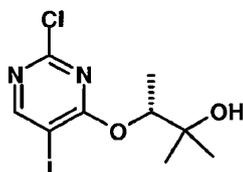
(R)-2-metil-butan-2,3-diol



Una solución de 10,0 g (96,1 mmol) de éster de metilo de ácido (R)-(+)-láctico en 20 ml de THF se añadió lentamente gota a gota a 160 ml (480,0 mmol) de una solución 3 N enfriada con hielo de cloruro de metilmagnesio en THF. La preparación en primer lugar se calentó lentamente a temperatura ambiente y a continuación se sometió a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento, la preparación se puso sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un filtro Whatman y se concentraron. Se obtuvieron 4,5 g (43,1 mmol) del producto en bruto que se empleó sin purificación adicional.
 35 ¹H-NMR (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



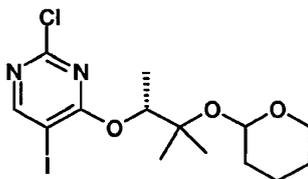
Una solución de 4,40 g (42,3 mmol) de (R)-2-metil-butan-2,3-diol en 83 ml de éter de dietilo se mezcló con agitación a 0 °C por porciones con 1,84 g (42,3 mmol) de hidruro de sodio (55 %) y se agitó durante 10 minutos. Se continuó agitando durante 3 minutos a temperatura ambiente y a continuación se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

¹H-NMR (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 (CI+).

Compuesto 3.3.

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

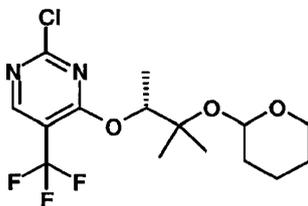


Una solución de 4,96 g (14,5 mmol) de (R)-3-(2-cloro-5-yodo-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-butan-2-ol en 30 ml de DCM se mezcló con 2,64 ml (29,0 mmol) de dihidropirano y 0,36 g (1,5 mmol) de tosilato de piridinio y se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. La preparación se diluyó con DCM y se lavó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

¹H-NMR (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-iloxi)-propoxi]-5-trifluorometil-pirimidina



Una solución de 1,00 g (2,34 mmol) de 2-cloro-4-[(R)-1,2-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-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 preparación se agitó durante 2 horas a 90 °C. Después del enfriamiento, la preparación se puso en solución diluida de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 0,53 g (1,43 mmol; rendimiento: 61 %) del producto.

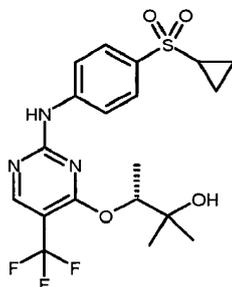
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.84 (s, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.31 (m, 15H).

b) Preparación del producto final

100 mg (0,27 mmol) de 2-cloro-4-[(R)-1,2-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-5-trifluorometil-pirimidina y 37 mg (0,22 mmol) de 4-metanosulfonil-fenilamina en 2,5 ml de etanol se agitaron durante 150 minutos a 70 °C. La preparación se concentró hasta sequedad, se recogió con 3,1 ml de etanol y se mezcló con 12 mg (0,05 mmol) de tosilato de piridinio. La preparación se agitó durante 4 horas a 45 °C. Después del enfriamiento, la preparación se mezcló con solución diluida de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 95:5). Se obtuvieron 42 mg (0,10 mmol; rendimiento: 45 %) del producto.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.55 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 5.14 (q, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.12 (s, 6H).

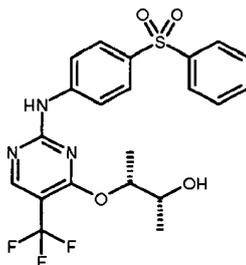
MS: 419 (EI+)

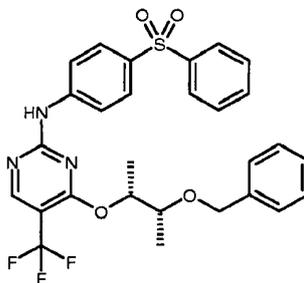
Ejemplo 4**(R)-3-[2-(4-ciclopropanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-2-metil-butan-2-ol****Preparación del producto final**

- 5 200 mg (0,54 mmol) de 2-cloro-4-[(R)-1,2-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-5-trifluorometil-pirimidina y 64 mg (0,33 mmol) de 4-ciclopropanosulfonil-fenilamina en 5,0 ml de etanol se agitaron durante 210 minutos a 70 °C. La preparación se mezcló de nuevo con 100 mg (0,27 mmol) de 2-cloro-4-[(R)-1,2-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-5-trifluorometil-pirimidina y se agitó durante otros 210 minutos a 70 °C. La preparación se concentró hasta sequedad y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 91 mg (0,20 mmol; rendimiento: 61 %) del producto.

Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O/0,2 % de NH ₃		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	50 %A	50 %B
	1,00 min	50 %A	50 %B
	7,50 min	20 %A	80 %B
	7,52 min	1 %A	99 %B
	10,00 min	1 %A	99 %B
Caudal:	50,0 ml/min		
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z		
Temperatura:	temperatura ambiente		
Tiempo de retención:	4,6-5,5 min		

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 10.56 (br, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 5.14 (q, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.77 (m, 1H), 1.28 (d, 3H), 1.12 (m, 6H), 1.07 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).
MS: 445 (EI+)

15 Ejemplo 5**(2R,3R)-3-[2-(4-bencenosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-butan-2-ol**

5a) Preparación de los productos intermedios**Compuesto 5.1****(4-bencenosulfonil-fenil)-[4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-amina**

- 5 110 mg (0,30 mmol) de 4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina y 85 mg (0,37 mmol) de 4-bencenosulfonil-fenilamina en 1,5 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,08 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 5 horas a 80 °C. La preparación se concentró en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 121 mg (0,22 mmol, rendimiento: 71 %) del producto.

Sistema:	Waters Autopurification		
Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O / 0,1 % de HCOOH		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	99 %A	1 %B
	1,00 min	99 %A	1 %B
	7,50 min	1 %A	99 %B
	10,00 min	1 %A	99 %B
Caudal:	50,0 ml/min		
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z		
Temperatura:	temperatura ambiente		

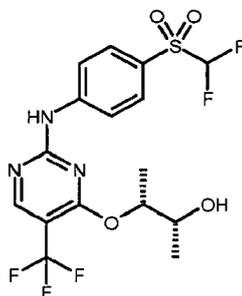
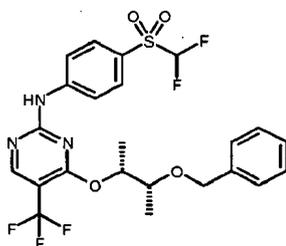
- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.56 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.89 (m, 6H), 7.58 (m, 3H), 7.22 (m, 5H), 5.44 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.71 (m, 1H), 1.29 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).

b) Preparación del producto final

- 15 Una solución de 116 mg (0,21 mmol) de (4-bencenosulfonil-fenil)-[4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-amina en 5 ml de etanol se hidrogenaron durante 2,5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. A este respecto, la preparación se mezcló 6 x con porciones de en cada caso 50 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La preparación se filtró y se concentró. Se obtuvieron 63 mg (0,13 mmol; rendimiento: 65 %) del producto.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89 (m, 6H), 7.59 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 1.24 (d, 3H), 1.06 (d, 3H).
MS: 468 (ESI+)

Los siguientes Ejemplos 5-16 no se incluyen en la fórmula de la reivindicación 1 y, por tanto, no son de acuerdo con la invención.

Ejemplo 6**(2R,3R)-3-{2-[4-(difluoro-metanosulfonyl)-fenilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi}-butan-2-ol****6a) Preparación de los productos intermedios****5 Compuesto 6.1****[4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[4-(difluoro-metanosulfonyl)-fenil]-amina**

100 mg (0,28 mmol) de 4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina y 69 mg (0,33 mmol) de 4-(difluoro-metanosulfonyl)-fenilamina en 1,4 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,07 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 3 horas a 80 °C. La preparación se concentró en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 104 mg (0,20 mmol, rendimiento: 71 %) del producto.

Sistema:	Waters Autopurification		
Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O / 0,1 % de HCOOH		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	99 %A	1 %B
	1,00 min	99 %A	1 %B
	7,50 min	1 %A	99 %B
	10,00 min	1 %A	99 %B
Caudal:	50,0 ml/min		
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z		
Temperatura:	temperatura ambiente		

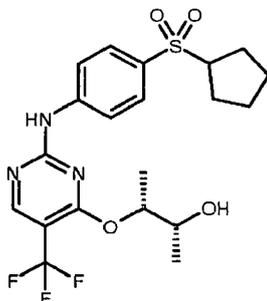
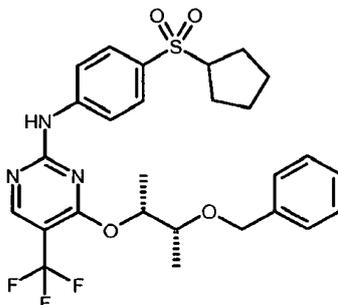
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.22 (m, 6H), 5.47 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 1.15 (d, 3H).

b) Preparación del producto final

Una solución de 100 mg (0,19 mmol) [4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[4-(difluoro-metanosulfonyl)-fenil]-amina en 5 ml de etanol se hidrogenó durante 1,5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. A este respecto, la preparación se mezcló 3 x con porciones de en cada caso 100 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La preparación se filtró y se concentró. Se obtuvieron 45 mg (0,10 mmol; rendimiento: 54 %) del producto.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.20 (tr, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 3.84 (m, 1H), 1.26 (d, 3H), 1.07 (d, 3H).

MS: 442 (ESI+)

Ejemplo 7**(2R,3R)-3-[2-(4-ciclopentanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-butan-2-ol****5 7a) Preparación de los productos intermedios****Compuesto 7.1****[4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-(4-ciclopentanosulfonil-fenil)-amina**

10 100 mg (0,28 mmol) de 4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina y 75 mg (0,33 mmol) de 4-ciclopentanosulfonil-fenilamina en 1,4 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,07 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 5 horas a 80 °C. La preparación se concentró en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 118 mg (0,21 mmol, rendimiento: 77 %) del producto.

Sistema:	Waters Autopurification		
Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O / 0,1 % de HCOOH		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	99 %A	1 %B
	1,00 min	99 %A	1 %B
	7,50 min	1 %A	99 %B
	10,00 min	1 %A	99 %B
Caudal:	50,0 ml/min		
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z		
Temperatura:	temperatura ambiente		

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 5.48 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).

b) Preparación del producto final

20 Una solución de 112 mg (0,20 mmol) de [4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-(4-ciclopentanosulfonil-fenil)-amina en 5 ml de etanol se hidrogenó durante 2,5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. A este respecto, la preparación se mezcló 5 x con porciones de en cada caso 100 mg de

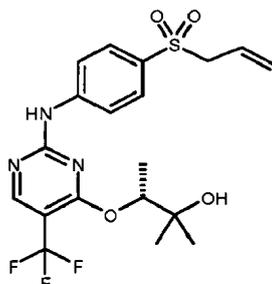
paladio sobre carbón (10 %). La preparación se filtró y se concentró. Se obtuvieron 75 mg (0,16 mmol; rendimiento: 80 %) del producto.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ =10.58 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.25 (d, 3H), 1.07 (d, 3H).

5 MS: 460 (ESI+)

Ejemplo 8

(R)-2-metil-3-{2-[4-(prop-2-en-1-sulfonyl)-fenilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi}-butan-2-ol



Preparación del producto final

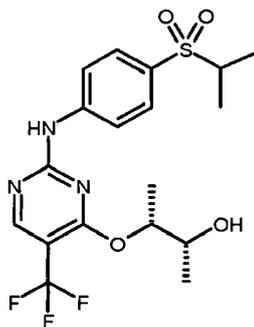
- 10 104 mg (0,28 mmol) de 2-cloro-4-[(R)-1,2-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-5-trifluorometil-pirimidina y 33 mg (0,17 mmol) de 4-(prop-2-en-1-sulfonyl)-fenilamina en 2,6 ml de etanol se agitaron durante 10 horas a 70 °C. La preparación se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 12 mg (0,03 mmol; rendimiento: 10 %) del producto.

Sistema:	Waters Autopurification		
Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O / 0,1 % de HCOOH		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	99 % de A	1 % de B
	1,00 min	99 % de A	1 % de B
	7,50 min	1 % de A	99 % de B
	10,00 min	1 % de A	99 % de B
Caudal:	50,0 ml/min		
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z		
Temperatura:	temperatura ambiente		

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 10.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.04 (d, 2H), 1.28 (d, 3H), 1.12 (s, 6H).

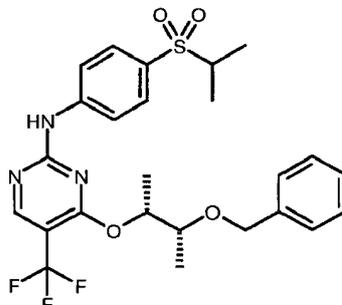
Ejemplo 9

(2R,3R)-3-{2-[4-(propan-2-sulfonyl)-fenilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi}-butan-2-ol



9a) Preparación de los productos intermedios**Compuesto 9.1**

[4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[4-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-amina



- 5 103 mg (0,29 mmol) de 4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina y 68 mg (0,34 mmol) de 4-(propan-2-sulfonyl)-fenilamina en 1,4 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,07 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 5 horas a 80 °C. La preparación se concentró en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 123 mg (0,22 mmol, rendimiento: 82 %) del producto.

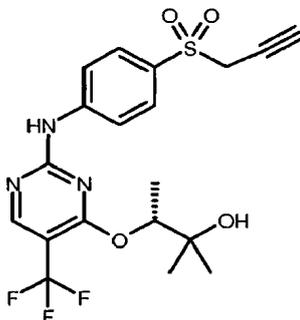
Sistema: Waters Autopurification
 Columna: XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm
 Eluyente A: H₂O / 0,1 % de HCOOH
 Eluyente B: acetonitrilo
 Gradiente: 0 min 99 %A 1 %B
 1,00 min 99 %A 1 %B
 7,50 min 1 %A 99 %B
 10,00 min 1 %A 99 %B
 Caudal: 50,0 ml/min
 Detector: DAD intervalo de exploración 210-400 nm
 MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
 Temperatura: temperatura ambiente

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 5.48 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.09 (d, 6H).

b) Preparación del producto final

- 15 Una solución de 118 mg (0,23 mmol) de [4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[4-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-amina en 5 ml de etanol se hidrogenó durante 1,5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. A este respecto, la preparación se mezcló 4 x con porciones de en cada caso 50 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La preparación se filtró y se concentró. Se obtuvieron 43 mg (0,10 mmol; rendimiento: 44 %) del producto.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.58 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.25 (d, 3H), 1.11 (d, 6H), 1.06 (d, 3H).
 MS: 434 (ESI+)

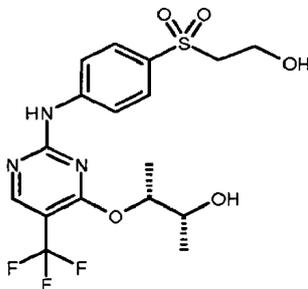
Ejemplo 10**(R)-2-metil-3-{2-[4-(prop-2-in-1-sulfonyl)-fenilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi}-butan-2-ol****Preparación del producto final**

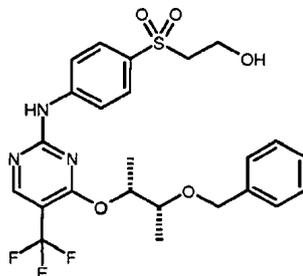
- 5 150 mg (0,41 mmol) de 2-cloro-4-[(R)-1,2-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-5-trifluorometil-pirimidina y 47 mg (0,24 mmol) de 4-(prop-2-in-1-sulfonyl)-fenilamina en 3,6 ml de etanol se hidrogenaron durante 200 minutos a 70 °C. La preparación se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron aproximadamente 147 mg del producto en bruto, del cual se purificaron 60 mg mediante HPLC. Se obtuvieron 31 mg (0,07 mmol) del producto.

Sistema:	Waters Autopurification		
Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O / 0,1 % de HCOOH		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	99 %A	1 %B
	1,00 min	99 %A	1 %B
	7,50 min	1 %A	99 %B
	10,00 min	1 %A	99 %B
Caudal:	50,0 ml/min		
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z		
Temperatura:	temperatura ambiente		

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 5.14 (q, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.38 (tr, 1H), 1.28 (d, 3H), 1.10 (m, 6H).

MS: 444 (ESI+)

Ejemplo 11**(2R,3R)-3-{2-[4-(2-hidroxi-etanosulfonyl)-fenilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi}-butan-2-ol**

11a) Preparación de los productos intermedios**Compuesto 11.1****2-{4-[4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonil}-etanol**

- 5 102 mg (0,28 mmol) de 4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina y 68 mg (0,34 mmol) de 2-(4-amino-bencenosulfonil)-etanol en 1,4 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,07 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 4 horas a 80 °C. La preparación se concentró en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 72 mg (0,14 mmol, rendimiento: 48 %) del producto.

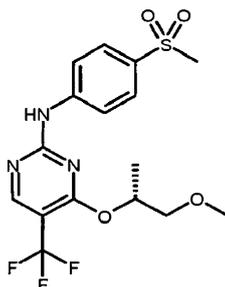
Sistema:	Waters Autopurification		
Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O / 0,1 % de HCOOH		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	99 %A	1 %B
	1,00 min	99 %A	1 %B
	7,50 min	1 %A	99 %B
	10,00 min	1 %A	99 %B
Caudal:	50,0 ml/min		
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z		
Temperatura:	temperatura ambiente		

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.56 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 5.46 (m, 1H), 4.83 (tr, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.30 (d, 3H), 1.15 (d, 3H).

b) Preparación del producto final

- 15 Una solución de 68 mg (0,13 mmol) de 2-{4-[4-((1R,2R)-2-benciloxi-1-metil-propoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonil}-etanol in 5 ml de etanol se hidrogenó durante una hora a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. A este respecto, la preparación se mezcló con porciones de en cada caso 68 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La preparación se filtró y se concentró. Se obtuvieron 28 mg (0,06 mmol; rendimiento: 50 %) del producto.

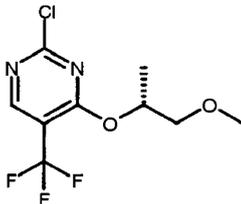
- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.55 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.84 (tr, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 1.25 (d, 3H), 1.07 (d, 3H).
MS: 436 (ESI+)

Ejemplo 12**(4-metanosulfonil-fenil)-[4-((R)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-il]-amina**

a) Preparación de los productos intermedios

Compuesto 12.1

2-cloro-4-((R)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-5-trifluorometil-pirimidina



- 5 Una solución de 2,00 g (9,2 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina y 1,08 g (12,0 mmol) de (R)-1-metoxi-propan-2-ol en 24,4 ml de éter de dietilo y 24,4 ml de acetonitrilo se mezcló a 0 °C con agitación por porciones con 0,48 g de hidruro de sodio (55 %). La preparación se calentó en el baño de hielo lentamente a temperatura ambiente. Después de 3,5 horas se mezcló la preparación con hielo y solución diluida de cloruro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 7:3). Se obtuvieron 0,59 g (2,2 mmol; rendimiento: 24 %) del producto.
- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.83 (s, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.26 (d, 3H).

b) Preparación del producto final

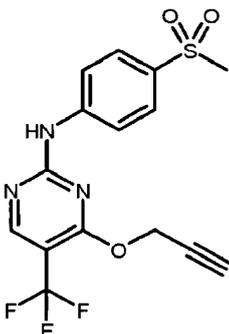
- 15 100 mg (0,37 mmol) de 2-cloro-4-((R)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-5-trifluorometil-pirimidina y 63 mg (0,37 mmol) de 4-metanosulfonil-fenilamina en 2,6 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,13 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 18 horas a 60 °C. La preparación se mezcló después del enfriamiento con unas pocas gotas de una solución de hidrogenocarbonato de sodio y se concentró en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 65 mg (0,16 mmol; rendimiento: 43 %) del producto.

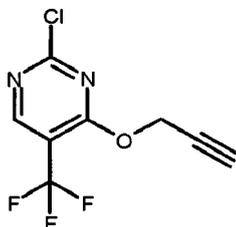
Sistema:	Waters Autopurification		
Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O / 0,1 % de HCOOH		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	99 %A	1 %B
	1,00 min	99 %A	1 %B
	7,50 min	1 %A	99 %B
	10,00 min	1 %A	99 %B
Caudal:	50,0 ml/min		
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z		
Temperatura:	temperatura ambiente		

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.30 (d, 3H).

Ejemplo 13

(4-metanosulfonil-fenil)-(4-prop-2-iniloxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina



a) Preparación de los productos intermedios**Compuesto 13.1****2-cloro-4-prop-2-iniloxi-5-trifluorometil-pirimidina**

- 5 Una solución de 2,00 g (9,2 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina y 0,71 ml (12,0 mmol) de prop-2-in-1-ol en 24,4 ml de éter de dietilo y 24,4 ml de acetonitrilo se mezcló a 0 °C con agitación por porciones con 0,48 g de hidruro de sodio (55 %). La preparación se calentó en el baño de hielo lentamente a temperatura ambiente. Después de 3,5 horas, la preparación se mezcló con hielo y solución diluida de cloruro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (2 x).
 10 Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 0,29 g (1,2 mmol; rendimiento: 13 %) del producto.

Columna:	Chiralpak IA 5 μ 250 x 30 mm
Eluyentes:	hexano / etanol 95:5
Caudal:	40,0 ml/min
Detector:	DAD 210 nm
Temperatura:	temperatura ambiente
Tiempo de retención:	4,8 - 5,3 min

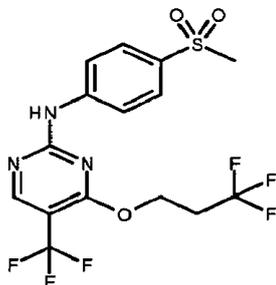
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.91 (s, 1H), 5.18 (d, 2H), 3.71 (tr, 1H).

b) Preparación del producto final

- 15 60 mg (0,25 mmol) de 2-cloro-4-prop-2-iniloxi-5-trifluorometil-pirimidina y 43 mg (0,25 mmol) de 4-metanosulfonil-fenilamina in 1,8 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,06 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 18 horas a 60 °C. La preparación se concentró en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 29 mg (0,08 mmol, rendimiento: 31 %) del producto.

Sistema:	Waters Autopurification		
Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O / 0,1 % de HCOOH		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	99 %A	1 %B
	1,00 min	99 %A	1 %B
	7,50 min	1 %A	99 %B
	10,00 min	1 %A	99 %B
Caudal:	50,0 ml/min		
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z		
Temperatura:	temperatura ambiente		

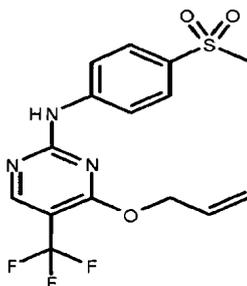
- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 5.16 (d, 2H), 3.68 (tr, 1H), 3.14 (s, 3H).

Ejemplo 14**(4-metanosulfonil-fenil)-[5-trifluorometil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-pirimidin-2-il]-amina**

5 Una solución de 1,00 g (4,63 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina y 0,68 g (5,99 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-propanol en 12,2 ml de éter de dietilo y 12,2 ml de acetonitrilo se mezcló a 0 °C con agitación por porciones con 0,24 g de hidruro de sodio (55 %). La preparación se calentó en el baño de hielo lentamente durante una noche a temperatura ambiente. La preparación se mezcló con hielo y solución diluida de cloruro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,50 g del producto en bruto. 1,03 g del producto en bruto y 0,59 g (3,48 mmol) de 4-metanosulfonil-fenilamina en 24,1 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,87 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 24 horas a 60 °C. La preparación se mezcló con algo de solución de hidrogenocarbonato de sodio y se concentró en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 0,07 g (0,15 mmol) del producto.

Sistema:	Waters Autopurification
Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm
Eluyente A:	H ₂ O / 0,1 % de HCOOH
Eluyente B:	acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 30 % de B 1-7,5 min 30-80 % de B 7,5-7,6 min 80-99 % de B 7,6-10 min 99 % de B
Caudal:	50,0 ml/min
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
Temperatura:	temperatura ambiente
Tiempo de retención:	6,3 - 6,7 min

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.66 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 4.72 (tr, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.68 (m, 2H).

Ejemplo 15**(4-aliloxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-amina**

20 Una solución de 1,00 g (4,63 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina y 0,41 ml (5,99 mmol) de 2-propen-1-ol en 12,2 ml de éter de dietilo y 12,2 ml de acetonitrilo se mezcló a 0 °C con agitación por porciones con 0,24 g de hidruro de sodio (55 %). La preparación se calentó en el baño de hielo lentamente durante una noche a temperatura ambiente. La preparación se mezcló con hielo y solución diluida de cloruro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo

(2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,14 g del producto en bruto.

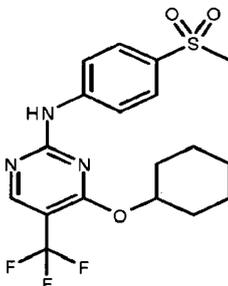
5 0,76 g del producto en bruto y 0,55 g (3,19 mmol) de 4-metanosulfonil-fenilamina en 22,0 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,80 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 24 horas a 60 °C. La preparación se mezcló con algo de solución de hidrogenocarbonato de sodio y se concentró en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 32 mg (0,09 mmol) del producto.

Sistema:	Waters Autopurification
Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm
Eluyente A:	H_2O / 0,1 % de HCOOH
Eluyente B:	acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 30 % de B 1-7,5 min 30-80 % de B 7,5-7,6 min 80-99 % de B 7,6-10 min 99 % de B
Caudal:	50,0 ml/min
Detector:	DAD intervalo de exploración 210-400 nm MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
Temperatura:	temperatura ambiente
Tiempo de retención:	6,1 - 6,3 min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 10.61 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 3.14 (s, 3H).

10 Ejemplo 16

(4-ciclohexiloxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-amina



15 Una solución de 1,00 g (4,63 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina y 0,64 ml (5,99 mmol) de ciclohexanol en 12,2 ml de éter de dietilo y 12,2 ml de acetonitrilo se mezcló a 0 °C con agitación por porciones con 0,24 g de hidruro de sodio (55 %). La preparación se calentó en el baño de hielo lentamente durante una noche a temperatura ambiente. La preparación se mezcló con hielo y solución diluida de cloruro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,30 g del producto en bruto.

20 0,65 g del producto en bruto y 0,40 g (2,3 mmol) de 4-metanosulfonil-fenilamina en 16,0 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,80 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 24 horas a 60 °C. La preparación se mezcló con algo de solución de hidrogenocarbonato de sodio y se concentró en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 0,05 g (0,12 mmol) del producto.

Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm
Eluyente A:	H_2O
Eluyente B:	acetonitrilo
Gradiente:	0 min 50 %A 50 %B 1,00 min 50 %A 50 %B 7,50 min 20 %A 80 %B 7,52 min 1 %A 99 %B 10,00 min 1 %A 99 %B

(continuación)

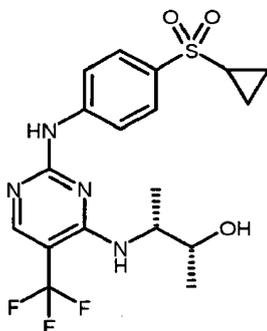
Caudal: 50,0 ml/min
 Detector: DAD intervalo de exploración 210-400 nm
 MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
 Temperatura: temperatura ambiente
 Tiempo de retención: 6,2 - 6,5 min

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.56 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.53 (m, 8H).

Preparación de los compuestos comparativos

5 Ejemplo V1

(2R,3R)-3-[2-(4-ciclopropanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-butan-2-ol



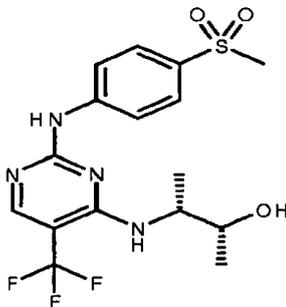
Preparación del producto final

10 566 mg (2,10 mmol) de (2R,3R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-butan-2-ol y 414 mg (2,10 mmol) de 4-metanosulfonil-fenilamina en 10,2 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,52 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron durante 17 horas a 60 °C. La preparación se concentró en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 95:5). Se obtuvieron 670 mg (1,56 mmol, rendimiento: 74 %) del producto.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.00 (m, 7H).
 MS: 431 (ESI+)

Ejemplo V2

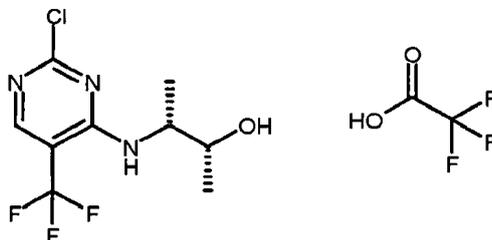
(2R,3R)-3-[2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-butan-2-ol



a) Preparación de los productos intermedios

Compuesto V2.1

Trifluoroacetato de (2R,3R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-butan-2-ol



- 5 7,60 g (35,0 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina y 4,40 g (35,0 mmol) de clorhidrato de (2R,3R)-3-amino-butano-2-ol en 139 ml de acetonitrilo se mezclaron a 0 °C con agitación gota a gota con 9,71 ml (70,0 mmol) de trietilamina. La preparación se calentó en el baño de hielo lentamente a temperatura ambiente. Después de 3 días, la preparación se puso en solución semiconcentrada de cloruro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 2,49 g (6,5 mmol; rendimiento: 19 %) del producto.

Columna:	XBridge C18 5 μ 100 x 30 mm
Eluyentes:	A: H ₂ O B: MeCN
Tampón:	A / 0,1 % de TFA
Gradiente:	60 % de A + 40 % de B (2')_40 → 70 % de B (5,5') → 99 % de B (0,1')
Caudal:	50,0 ml/min
Detector:	DAD (200-400 nm) TAC; MS-ESI+ (125-925 m/z) TIC
Temperatura:	temperatura ambiente
Tiempo de retención:	3,1 - 3,8 min

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.38 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 1.01 (d, 3H).

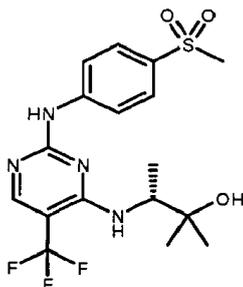
b) Preparación del producto final

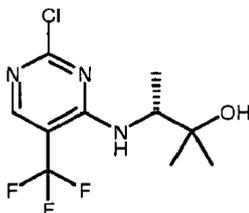
- 15 84 mg (0,22 mmol) de trifluoroacetato de (2R,3R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-butano-2-ol y 46 mg (0,22 mmol) de clorhidrato de 4-metanosulfonil-fenilamina en 1,4 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,06 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron a 50 °C. Después de 19 horas se añadieron de nuevo 21 mg (0,06 mmol) de trifluoroacetato de (2R,3R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-butano-2-ol y se agitó durante otras 24 horas a 50 °C. La preparación se concentró en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 95:5). Se obtuvieron 42 mg (0,10 mmol, rendimiento: 45 %) del producto.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.07 (br, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.05 (d, 3H).
MS: 405 (ESI+)

Ejemplo V3

(R)-3-[2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-butano-2-ol



a) Preparación de los productos intermedios**Compuesto V3.1****(R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-butan-2-ol**

- 5 12,4 g (57,4 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina y 5,90 g (57,3 mmol) de (R)-3-amino-2-metil-butan-2-ol en 227 ml de acetonitrilo se mezclaron a 0 °C con agitación gota a gota con 15,85 ml (114,4 mmol) de trietilamina. La preparación se calentó en el baño de hielo lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la preparación se puso en solución semiconcentrada de cloruro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC. Se obtuvieron 6,39 g (22,5 mmol; rendimiento: 39 %) del producto.

Columna:	XBridge C18 5 μ 150 x 30 mm		
Eluyente A:	H ₂ O / 0,2 % de NH ₃		
Eluyente B:	acetonitrilo		
Gradiente:	0 min	99 % de A	1 % de B
	1,00 min	99 % de A	1 % de B
	7,50 min	1 % de A	99 % de B
	10,00 min	1 % de A	99 % de B
Caudal:	50,0 ml/min		
Detector:	DAD intervalo de exploración 200-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de exploración 120-1000 m/z		
Temperatura:	temperatura ambiente		
Tiempo de retención:	6,9 - 8,3 min		

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.45 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 1.14 (m, 9H).

b) Preparación del producto final

- 15 199 mg (0,70 mmol) de (R)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-butan-2-ol y 146 mg (0,70 mmol) de clorhidrato de 4-metanosulfonyl-fenilamina en 3,4 ml de acetonitrilo se agitaron durante 16 horas a 60 °C. La preparación se concentró en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 95:5). Se obtuvieron 151 mg (0,36 mmol, rendimiento: 51 %) del producto.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 6.06 (d, 1H), 4.91 (br, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.11 (m, 9H).
MS: 419 (ESI+)

Ejemplo 17**Ensayo 1: ensayo de CDK1/CycB cinasa**

- 25 Se adquirieron proteínas de fusión CDK1- y CycB-GST recombinantes, purificadas de células de insecto (Sf9) infectadas por baculovirus, en ProQinase GmbH, Freiburg. La histona IIS usada como sustrato de cinasa se puede adquirir comercialmente a través de la empresa Sigma.

- 30 Se incubó CDK1/CycB (200 ng/punto de medición) durante 10 min a 22 °C en presencia de distintas concentraciones de sustancias de ensayo (0 μM así como dentro del intervalo 0,001 - 10 μM) en tampón de ensayo [Tris/HCl 50 mM pH 8,0; MgCl₂ 10 mM; orto-vanadato de Na 0,1 mM; ditioneitol 1,0 mM; trifosfato de adenosina (ATP) 0,5 μM; 10 μg/punto de medición de histona IIS; 0,2 μCi/punto de medición de ³³P-gamma ATP; 0,05 % de NP40; 1,25 % de dimetilsulfóxido]. La reacción se detuvo mediante la adición de solución de EDTA (250 mM; pH 8,0; 15 μl/punto de medición).

De cada preparación de reacción se aplicaron 15 μl sobre tiras de filtro P30 (empresa Wallac) y se retiró el ³³P-ATP no incluido mediante lavado tres veces de las tiras de filtro durante, en cada caso, 10 min en ácido fosfórico al 0,5 %.

Después del secado de las tiras de filtro durante 1 hora a 70 °C, las tiras de filtro se cubrieron con tiras de aparato de centelleo (MeltiLex™ A, empresa Wallac) y se calcinaron durante 1 hora a 90 °C. Se determinó la cantidad de ³³P incluido (fosforilación de sustrato) mediante medición de centelleo en un aparato de medición de radiación gamma (Wallac). Los datos de medición se normalizaron en el 0 % de inhibición (reacción de enzima sin inhibidor) y el 100 % de inhibición (todos los componentes de ensayo a excepción de la enzima). La determinación de los valores de CI50 se realizó mediante un ajuste de 4 parámetros con uso de software de la propia empresa.

Ensayo 2: ensayo de CDK2/CycE cinasa

Se adquirieron proteínas de fusión CDK2- y CycE-GST recombinantes, purificadas de células de insecto (Sf9) infectadas por baculovirus, en ProQinase GmbH, Freiburg. La histona IIS que se usó como sustrato de cinasa se adquirió en la empresa Sigma.

Se incubó CDK2/CycE (50 ng/punto de medición) durante 10 min a 22 °C en presencia de distintas concentraciones de sustancias de ensayo (0 μM así como dentro del intervalo 0,001 - 10 μM) en tampón de ensayo [Tris/HCl 50 mM pH 8,0; MgCl₂ 10 mM; orto-vanadato de Na 0,1 mM; ditiotreitól 1,0 mM; trifosfato de adenosina (ATP) 0,5 μM; 10 μg/punto de medición de histona IIS; 0,2 μCi/punto de medición de ³³P-gamma ATP; 0,05 % de NP40; 1,25 % de dimetilsulfóxido]. La reacción se detuvo mediante la adición de solución de EDTA (250 mM; pH 8,0; 15 μl/punto de medición).

De cada preparación de reacción se aplicaron 15 μl sobre tiras de filtro P30 (empresa Wallac) y se retiró el ³³P-ATP no incluido mediante lavado tres veces de las tiras de filtro durante, en cada caso, 10 min en ácido fosfórico al 0,5 %. Después del secado de las tiras de filtro durante 1 hora a 70 °C, las tiras de filtro se cubrieron con tiras de aparato de centelleo (MeltiLex™ A, empresa Wallac) y se calcinaron durante 1 hora a 90 °C. Se determinó la cantidad de ³³P incluido (fosforilación de sustrato) mediante medición de centelleo en un aparato de medición de radiación gamma (Wallac). Los datos de medición se normalizaron en el 0 % de inhibición (reacción de enzima sin inhibidor) y el 100 % de inhibición (todos los componentes de ensayo a excepción de la enzima). La determinación de los valores de CI50 se realizó mediante un ajuste de 4 parámetros con uso de software de la propia empresa.

Ensayo 3: ensayo de CDK4/CycD cinasa

Se adquirieron proteínas de fusión CDK4- y CycD1-GST recombinantes, purificadas de células de insecto (Sf9) infectadas por baculovirus, en ProQinase GmbH, Freiburg. Se incubó CDK4/CycD1 (250 ng/punto de medición) durante 3 horas a 22 °C en presencia de distintas concentraciones de sustancias de ensayo (0 μM así como dentro del intervalo 0,001 - 10 μM) en 31 μl de tampón de ensayo [Hepes 50 mM pH 7,0; MnCl₂ 2,5 mM; orto-vanadato de Na 0,05 mM; ditiotreitól 1,0 mM; trifosfato de adenosina (ATP) 0,25 μM; proteína básica de mielina biotinilada 0,5 μM (bio-MBP, GE Healthcare); 0,05 μCi/punto de medición de ³³P-gamma ATP; 0,005 % de NP40; 0,025 % de albúmina sérica bovina; 3 % dimetilsulfóxido]. La reacción se detuvo mediante la adición de 50 μl de Stopp-Mix [ATP 100 μM; EDTA 10 mM pH 8,0; 0,2 % de Triton X100; 0,125 mg de perlas de estreptavidina-SPA (GE Healthcare)]. Después de incubación durante 10 min a temperatura ambiente se sedimentaron las perlas de SPA mediante centrifugación (10 min; 1500 g). Se determinó la cantidad de ³³P incluido (fosforilación de sustrato) mediante medición de centelleo en un aparato de medición de radiación beta (Microbeta, Perkin Elmer). Los datos de medición se normalizaron en el 0 % de inhibición (reacción enzimática sin inhibidor) y el 100 % de inhibición (todos los componentes de ensayo a excepción de la enzima).

La determinación de los valores de CI50 se realizó mediante un ajuste de 4 parámetros con uso de software de la propia empresa.

Ensayo 4: ensayo de receptor cinasa 2 de VEGF

Se purificó receptor tirosina cinasa 2 de VEGF recombinante como proteína de fusión con GST de células de insecto (Sf9) infectadas por baculovirus. Se adquirió en la empresa Sigma poli(Glu4Tyr), que se usó como sustrato de cinasa.

Se incubó receptor tirosina cinasa de VEGF (90 ng/punto de medición) durante 10 min a 22 °C en presencia de distintas concentraciones de sustancias de ensayo (0 μM así como dentro del intervalo 0,001 - 10 μM) en 30 μl de tampón de ensayo [Tris/HCl 40 mM pH 5,5; MgCl₂ 10 mM; MnCl₂ 1 mM; orto-vanadato de Na 3 μM; ditiotreitól 1,0 mM; trifosfato de adenosina (ATP) 8 μM; 0,96 μg/punto de medición de poli(Glu₄Tyr); 0,2 μCi/punto de medición de ³³P-gamma ATP; 1,4 % de dimetilsulfóxido]. La reacción se detuvo mediante la adición de solución de EDTA (250 mM; pH 8,0; 15 μl/punto de medición).

De cada preparación de reacción se aplicaron 15 μl sobre tiras de filtro P30 (empresa Wallac) y se retiró el ³³P-ATP no incluido mediante lavado tres veces de las tiras de filtro durante, en cada caso, 10 min en ácido fosfórico al 0,5 %. Después del secado de las tiras de filtro durante 1 hora a 70 °C, las tiras de filtro se cubrieron con tiras de aparato de centelleo (MeltiLex™ A, empresa Wallac) y se calcinaron durante 1 hora a 90 °C. Se determinó la cantidad de ³³P incluido (fosforilación de sustrato) mediante medición de centelleo en un aparato de medición de radiación gamma (Wallac). Los datos de medición se normalizaron en el 0 % de inhibición (reacción de enzima sin inhibidor) y el 100 % de inhibición (todos los componentes de ensayo a excepción de la enzima). La determinación de los valores de

CI50 se realizó mediante un ajuste de 4 parámetros con uso de software de la propia empresa.

Ensayo 5: ensayos de proliferación

Se sembraron células tumorales humanas cultivadas (MCF7, células de carcinoma de mama humanas independientes de hormona, adquiridas en ATCC HTB22; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón no microcítico humanas, ATCC HTB-177; DU 145, células de carcinoma de próstata humanas independientes de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de carcinoma de cuello de útero humanas, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-MDR, células de carcinoma de cuello de útero humanas multirresistentes a fármacos, EPO-GmbH, Berlín; Caco-2, células de carcinoma de colon humanas, ATCC HTB-37; B16F10, células de melanoma murinas, ATCC CRL-6475) con una densidad de aproximadamente 1000-5000 células/punto de medición, en función de la velocidad de crecimiento de las respectivas células, en una placa de multititulación de 96 pocillos en 200 µl del correspondiente medio de cultivo. Después 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 fresco (200 µl), al que se habían añadido las sustancias de ensayo en distintas concentraciones (0 µM así como en el intervalo 0,003 - 3 µM; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido ascendió al 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 violeta cristal: las células se fijaron mediante adición de 20 µl/punto de medición de una solución de glutaraldehído al 11 % durante 15 min a temperatura ambiente. Después del lavado tres veces de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron mediante adición de 100 µl/punto de medición de una solución al 0,1 % de violeta cristal (pH ajustado mediante adición de ácido acético a pH 3). Después lavar tres veces las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió mediante adición de 100 µl/punto de medición de una solución al 10 % de ácido acético. Se determinó la extinción mediante fotometría con una longitud de onda de 595 nm. Los datos de medición se normalizaron en el 0 % de inhibición [células no tratadas (0 µM)] y el 100 % de inhibición (valores de extinción de la placa de punto cero). La determinación de los valores de CI50 se realizó mediante un ajuste de 4 parámetros con uso de software de la propia empresa.

Ensayo 6: ensayos de permeabilidad

La monocapa de Caco-2 representa una barrera entre 2 compartimentos. A este respecto, las células se comportan de forma similar a las células de intestino delgado. Los principios activos se pueden transportar tanto por vía paracelular como transcelular. A este respecto, el transporte se realiza la mayoría de las veces de *apical (luminal)* a *basolateral (serosal)*. En sustratos de p-glicoproteína, por norma general se observa también el transporte de vuelta de *basolateral a apical*.

Realización del ensayo: el ensayo de permeabilidad se realiza tanto de *apical a basolateral* como de *basolateral a apical*. A este respecto, por sustancia se usan 2 filtros; la incubación se realiza a lo largo de 90 min a 37 °C en el baño de agua. Además de la permeabilidad bidireccional de las sustancias de ensayo y de referencia (referencias: permeabilidad reducida: PEG4000; alta permeabilidad: clonidina; permeabilidad direccional: digoxina), mediante la determinación de la resistencia transepitelial (TEER) se asegura la integridad de la monocapa de células. Como sustancias de referencia se usa (i) PEG 4000 como marcador hidrófilo. A causa de su elevado peso molecular no es capaz de permear a través de la membrana celular o los poros de las uniones estrechas. Por lo tanto, el PEG 4000 es un marcador de la integridad de la monocapa de células y la estrechez de las uniones estrechas. El PEG 4000 en el ser humano no se absorbe. La (ii) clonidina es conocida como una sustancia completamente absorbida en el ser humano (100 %). Sirven como marcadores de sustancias muy bien permeables con valores de Papp por encima de 100 nm/s. La (iii) digoxina es un sustrato de Pgp conocido. Muestra una baja permeabilidad de *apical a basolateral*. En el ensayo de vuelta (*basolateral a apical*), los valores de Papp a causa del transporte direccional activo al compartimento *apical* se deberían encontrar aproximadamente un factor 10 por encima.

Valoración: el coeficiente de permeación (Papp) se calcula a través de la concentración de sustancia en el lado donador y receptor según la siguiente fórmula:

$$Papp = (Vc_{res} / A * C_{t0, don}) * (\Delta C_{res} / \Delta T),$$

en la que

V_{res}: volumen de tampón en el lado receptor,
 A: área de filtro = 1 cm²,
 C_{t0, don}: concentración de sustancia en el lado donador en el momento 0,
 ΔC_{res}/ΔT cambio de la concentración de sustancia a lo largo del tiempo en el lado receptor.

El coeficiente de permeación Papp se aprovecha para estimar la absorción en el ser humano según el siguiente esquema:

55

Coeficiente de permeación Papp [nm/s]	Absorción estimada
>1 / <10	Absorción mala, preferentemente paracelular a través de las uniones estrechas (ejemplo: manitol, sacarosa, cimetidina)
>10 / <60	Absorción media, preferentemente transcelular
>60 / >100	Buena absorción, preferentemente transcelular (ejemplo: clonidina, testosterona)

Resultados de los ensayos enzimáticos y celulares

Tabla 1: resultados de los ensayos enzimáticos

Ejemplo	CDK1/CycB (Ensayo 1)	CDK2/CycE (Ensayo 2)	CDK4/CycD (Ensayo 3)	VEGF-R2 (Ensayo 4)
	Concentración de la inhibición semimáxima de la actividad enzimática, CI50 [nM]			
1	16	16	20	260
2	9	8	24	480
3	32	12	78	490
4	36	21		180
5	41	36		350
6	24	12		430
7	23	21		230
8	43	11		460
9	12	6		170
10	82	43		200
11	3	3		170
12	51	12		400
13	130	25		610
14	740	94		>1000
15	280	49		850
16	>1000	480		890
Estructura 692 del ejemplo 1 del documento WO 2003/032997	53	55	>1000	120
Ejemplo comparativo V1	8	6	52	51
Ejemplo comparativo V2	4	4	35	92
Ejemplo comparativo V3	9	8	24	190

5

Tabla 2: resultados de los ensayos de proliferación (Ensayo 5)

Ejemplo	HeLa-MaTu	HeLa-MaTu-ADR	MCF7	NCI-H460	DU145	Caco-2	B16F10
	Concentración de la inhibición semimáxima de la proliferación celular, CI50 [nM]						
1	11	9	23	41	17	45	49
2	14	14	35	38	34	66	70
3	35	39	160	140	74	180	270

(continuación)

Ejemplo	HeLa-MaTu	HeLa-MaTu-ADR	MCF7	NCI-H460	DU145	Caco-2	B16F10
Concentración de la inhibición semimáxima de la proliferación celular, CI50 [nM]							
4		142	105	226	194	205	287
12			191				
13			740				
14			2200				
15			1500				
16			1400				
Estructura 692 del ejemplo 1 del documento WO 2003/032997	150	1200	71	290	510	1400	450
Ejemplo comparativo V1		26	65	37	46	63	78
Ejemplo comparativo V2		32	43	34	75	76	89
Ejemplo comparativo V3		37	61	93	60	133	106

Tabla 3: resultados de los ensayos de permeabilidad (ensayo 6)

Ejemplo	apical-basolateral (a-b)	basolateral-apical (b-a)	relación (b-a)/(a-b)
Coeficiente de permeación, Papp [nM/s]			
1	165	147	0.9
2	196	194	1.0
Estructura 692 del ejemplo 1 del documento WO 2003/032997	9	294	32
Ejemplo comparativo V1	207	174	0,8
Ejemplo comparativo V2	180	178	1.0

5 Conclusiones de los ensayos enzimáticos y celulares

Los compuestos de ejemplo 1-3 muestran una inhibición de 2 a 6 veces mayor de la actividad de la cinasa dependiente de ciclina CDK1 y la inhibición de 3 a 7 veces mayor de la CDK2 en comparación con la estructura 692 del ejemplo 1 del documento WO 2003/032997 (Tabla 1). Los compuestos de ejemplo 1-3 muestran una potente de la CDK4 con concentraciones nanomolares, mientras que la estructura 692 del ejemplo 1 del documento WO 2003/032997 todavía no ha alcanzado la inhibición semimáxima de la actividad CDK4 a una concentración de 1000 nM. Al mismo tiempo, la selectividad en relación con la inhibición de CDK frente a la inhibición de la receptor cinasa 2 de VEGF (VEGF-R2) en los ejemplos 1-3 está claramente aumentada (inhibición de 15 a 50 veces mayor de las CDK), mientras que la estructura 692 del ejemplo 1 del documento WO 2003/032997 presenta solo una selectividad aproximadamente 2 veces mayor. En los ensayos de proliferación celular, los compuestos de ejemplo 1-3 muestran una inhibición del 50 % de la proliferación ya con concentraciones claramente menores que la estructura 692 del ejemplo 1 del documento WO 2003/032997 (Tabla 2, excepción: ejemplo 2 en células MCF7). Sorprendentemente, este efecto en las líneas celulares DU145, Caco-2, HeLa-MaTu-ADR y B16F10 está especialmente marcado (una actividad antiproliferativa hasta 130 veces mejor de los compuestos de ejemplo 1-3 frente a la estructura 692 del ejemplo 1 del documento WO 2003/032997). Los ensayos de permeabilidad (Tabla 3) muestran que los compuestos de ejemplo 1-2 presentan una permeación buena y libre a través de una capa de células Caco-2 cerrada. La estructura 692 del ejemplo 1 del documento WO 2003/032997 está caracterizada por una permeación muy mala en dirección de absorción y por una elevada permeación en dirección de salida.

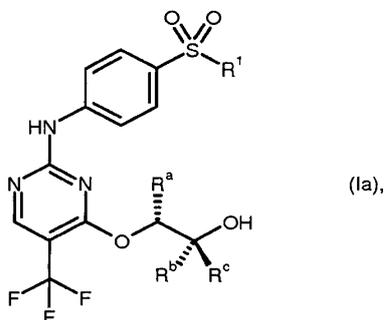
La comparación directa de los ejemplos 1-3 con los compuestos análogos 4-N (ejemplos comparativos V1-V3) muestra una mejora de la selectividad de cinasa de los compuestos de ejemplo 1-3 frente a la receptor cinasa 2 de

VEGF en al menos un factor 2. Los compuestos de ejemplo 1-2 muestran, frente a los ejemplos comparativos, una mejora de la inhibición de la CDK4 y muestran en las líneas celulares DU145 y HeLa-MaTu-ADR un efecto antiproliferativo aumentado en más de un factor 2.

5 Estos datos prueban la superioridad de los compuestos de acuerdo con la invención (ejemplos 1-3) frente al estado de la técnica más próximo (documento WO 2003/032997). Esto se muestra claramente en particular mediante la actividad antiproliferativa aumentada de los compuestos de ejemplo en las líneas celulares conocidas como resistentes a quimioterapia DU145, HeLa-MaTu-ADR y Caco-2.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de Fórmula general (Ia)



en la que

- 5 R^1 representa un grupo metilo o representa un anillo ciclopropilo y R^a y R^b representan un grupo metilo y R^c representa hidrógeno o un grupo metilo

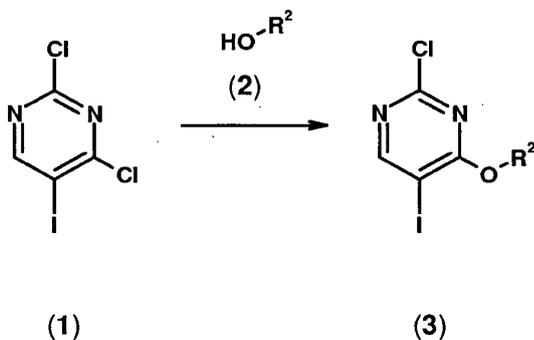
así como sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

2. Compuestos

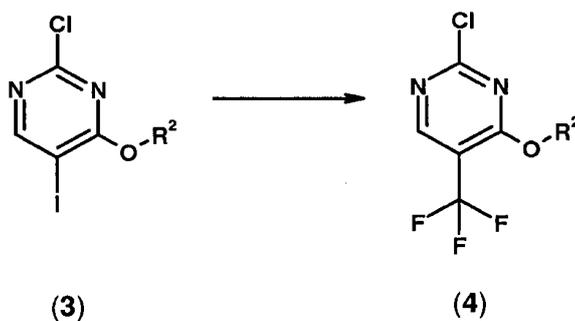
- 10 - (2R,3R)-3-[2-(4-ciclopropanosulfonyl-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-butan-2-ol
 - (2R,3R)-3-[2-(4-metanosulfonyl-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-butan-2-ol
 - (R)-3-[2-(4-metanosulfonyl-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi]-2-metil-butan-2-ol.

3. Procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2 que comprende al menos una de las etapas

- 15 a₁) funcionalización de la posición 4 de 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (1) mediante reacción con un alcohol de Fórmula (2) con formación de un intermedio de Fórmula (3)

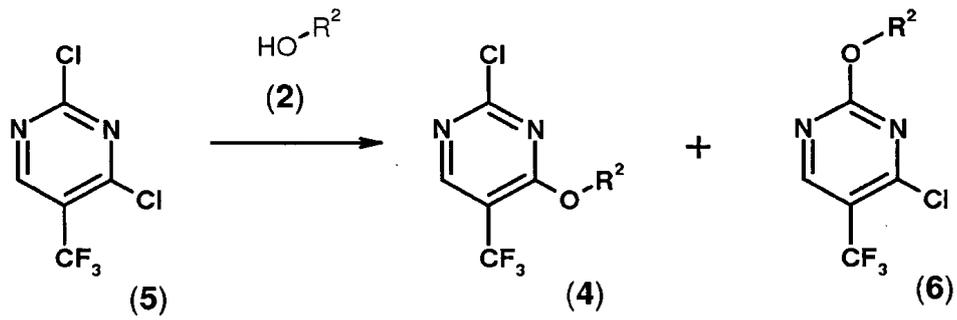


y posterior reacción del intermedio (3) con formación del intermedio 5-CF₃ (4)

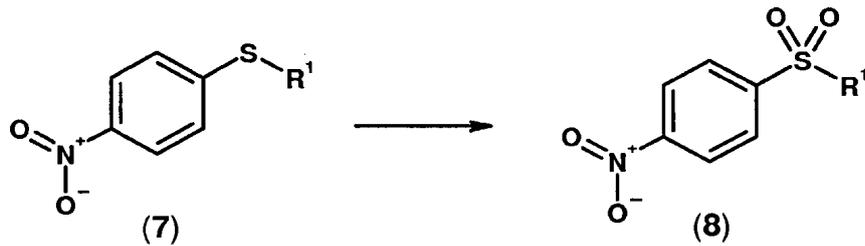


20 o como alternativa

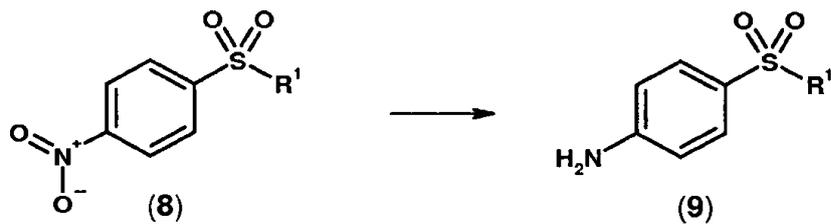
a₂) reacción directa de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (5) y un alcohol de Fórmula (2) con formación del intermedio 5-CF₃ (4).



b) Oxidación de un tioéter de Fórmula (7) hasta dar la sulfona de Fórmula (8).

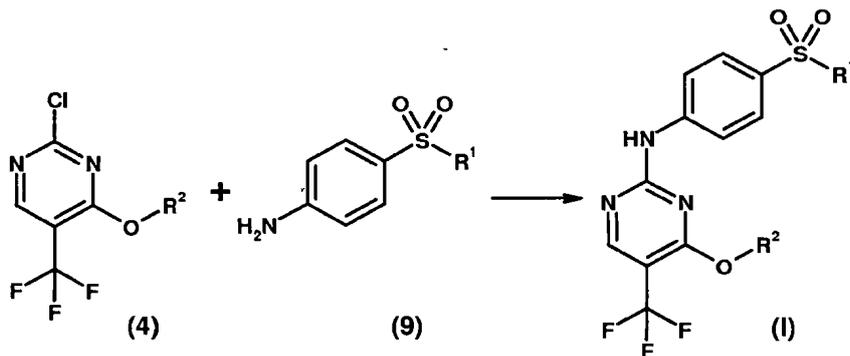


c) Reducción del compuesto de Fórmula (8) hasta dar un compuesto de Fórmula (9),



5

d) Acoplamiento de los compuestos de Fórmula (4) y (9).



presentando los sustituyentes R¹ y R² los significados indicados en la Fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7.

- 10
4. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2 para su uso como fármaco.
 5. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de un fármaco para el tratamiento de cáncer.
 6. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2 para el uso como fármaco contra cáncer.
 7. Formulación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2.