

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 937**

51 Int. Cl.:

C07D 239/30 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2014 PCT/EP2014/064904**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15004265**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014 E 14737272 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 3019479**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un intermediario de pirimidina**

30 Prioridad:

12.07.2013 EP 13176374

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

10.10.2017

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**ABELE, STEFAN;
FUNEL, JACQUES-ALEXIS y
SCHINDELHOLZ, IVAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 636 937 T3

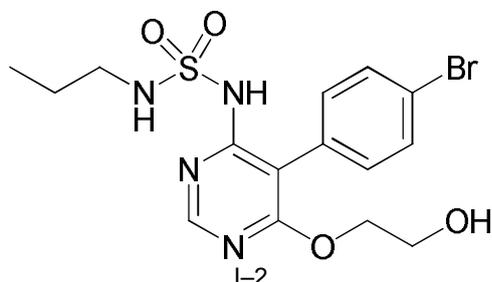
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento de preparación de un intermediario de pirimidina

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un intermediario de pirimidina, a decir, el compuesto de la fórmula I-2

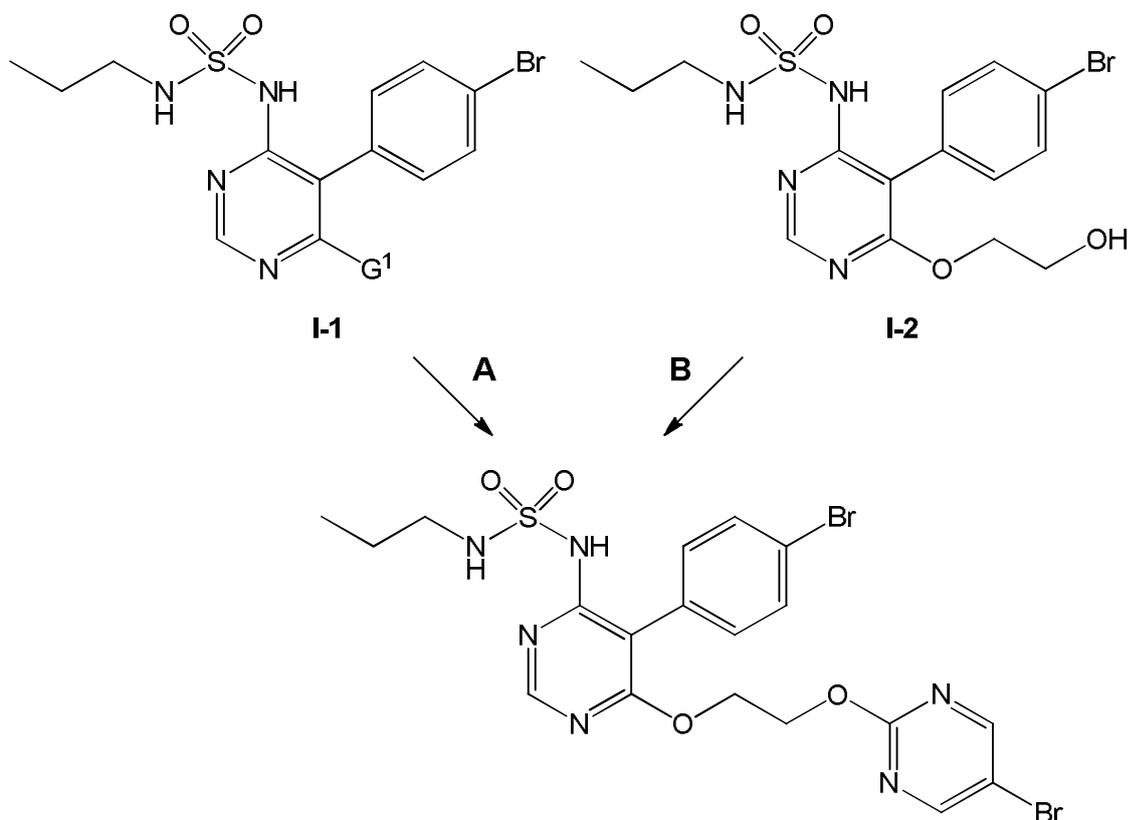
5



o una de sus sales. Dicho compuesto de la fórmula I-2 o su sal puede usarse para la preparación de macitentan.

10

Macitentan (denominaciones químicas: *N*-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromo-2-pirimidinil)oxi]etoxi]-4-pirimidinil]-*N'*-propilsulfamida o *N*-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]etoxi]pirimidin-4-il]-*N'*-propilsulfúrico diamida) es un antagonista del receptor de endotelina que ha sido notablemente aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos y la Comisión Europea para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Se ha divulgado por primera vez en el documento WO 02/053557. La última etapa de una de las potenciales vías de preparación que se describen en el documento WO 02/053557, denominada "Posibilidad A" y "Posibilidad B", puede resumirse tal como se muestra en el Esquema A1 a continuación.



15

Esquema A1

En el Esquema A1, G¹ representa un residuo reactivo y, preferencialmente, un átomo de cloro.

La preparación de macitentan según la "Posibilidad B" del documento WO 02/053557 se ha descrito adicionalmente en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

20 Como consecuencia:

- se añadió KOtBu a una solución de etilenglicol en dimetoxietano, y a la misma se añadió el compuesto de la fórmula I-1 en la que G¹ es Cl (véase el Esquema A1 anterior); después del calentamiento a 100 °C durante 70 h y el tratamiento que implica la extracción y purificación mediante cromatografía de columna, se obtuvo el compuesto de la fórmula I-2 con un rendimiento del 86 %; y
- 5 • el compuesto de la fórmula I-2 se añadió a una suspensión de NaH en THF, la mezcla se agitó y se diluyó con DMF antes de añadir 5-bromo-2-cloropirimidina; después del calentamiento a 60 °C y el tratamiento que implica las etapas de extracción y cristalización, se obtuvo macitentan con un rendimiento del 88 %.

Como una alternativa a la primera etapa del procedimiento descrito por Bolli y col., el compuesto de la fórmula I-1, en la que G¹ es Cl, podría mezclarse con un exceso de etilenglicol (alrededor de 30–50 equivalentes), podría añadirse un exceso de tBuOK (3–4 equivalentes) y la mezcla resultante podría calentarse hasta 100 °C. Después de la adición de agua y MeOH y del ajuste del pH con HCl, el compuesto de la fórmula I-2 podría entonces extraerse por filtración y obtenerse, después del secado al vacío, con un rendimiento de alrededor del 85 %.

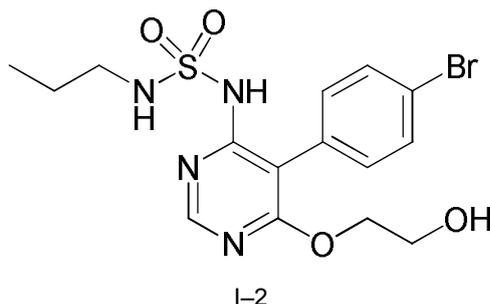
Los procedimientos para la fabricación de macitentan que se describen anteriormente, sin embargo, no son adecuados para la fabricación de macitentan con una pureza suficiente, a menos que se lleven a cabo numerosas etapas de purificación a fin de retirar las impurezas del compuesto de la fórmula I-2 antes de realizar la etapa correspondiente a la "Posibilidad B" del documento WO 02/053557. A este respecto, debe mencionarse que el etilenglicol, en realidad, es nocivo y muy difícil de retirar por destilación debido a un alto punto de ebullición.

Con el fin de evitar la formación significativa de subproducto en la última etapa del procedimiento para la fabricación de macitentan, la cantidad de etilenglicol en el compuesto de la fórmula I-2 debe ser inferior a 2.500 ppm. Este umbral solo puede alcanzarse mediante el uso de varias filtraciones y lavados repetidos con MeOH/agua, lo que incrementa el coste global y el tiempo de ciclo del procedimiento.

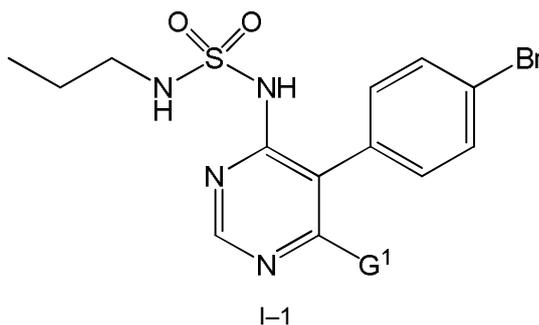
Ahora se ha hallado de manera sorprendente que la reacción del compuesto de la fórmula I-1, en la que G¹ es Cl, con un exceso de etilenglicol podría mejorarse significativamente mediante el uso de un disolvente específico, MIBK. El uso de MIBK permite la completa retirada de etilenglicol mediante simple tratamiento de extracción (de agua, en condiciones homogéneas de líquido-líquido, en lugar de sólido-líquido, tal como se realiza de otra manera), eliminando de este modo la necesidad de múltiples lavados y filtraciones. Además, se ha hallado que el uso de MIBK como disolvente puede permitir la reducción de la cantidad de equivalentes de etilenglicol que se van a usar, de manera que se obtiene un rendimiento y una pureza adecuados del compuesto de la fórmula I-2. Estos resultados para MIBK son inesperados, ya que los disolventes de cetona similares no permiten suficiente retirada de etilenglicol o causan problemas de estabilidad o tratamiento (véanse los Ejemplos de referencia).

A continuación se presentan diversas realizaciones de la invención:

- 1) La invención se refiere, en primer lugar, a un procedimiento para la elaboración del compuesto de la fórmula I-2



35 dicho procedimiento que comprende la reacción del compuesto de la fórmula I-1



en la que G¹ representa halógeno, o una sal de dicho compuesto, con etilenglicol en presencia de una base,

CARACTERIZADO PORQUE, después de obtener el compuesto de la fórmula I-2, se realiza una extracción de líquido-líquido, por lo que se usa metil *iso*-butil cetona para extraer el compuesto de la fórmula I-2 de una fase acuosa que contiene los productos de la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con etilenglicol.

- 5 2) Preferentemente, el compuesto de la fórmula I-1 usado en el procedimiento según la realización 1) será tal que G¹ representa cloro.
- 3) Preferentemente también, la base usada en el procedimiento según la realización 1) o 2) se seleccionará del grupo que consiste en NaOH, KOH y *terc*-butilato de potasio.
- 4) En particular, la base usada en el procedimiento según la realización 1) o 2) será *terc*-butilato de potasio.
- 10 5) Preferentemente, el pH de la fase acuosa de la que se extrae el compuesto de la fórmula I-2 según el procedimiento según una de las realizaciones 1) a 4) estará entre 3 y 5.
- 6) Además, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con etilenglicol según una de las realizaciones 1) a 5), preferentemente será tal que se usan de 20 a 50 equivalentes de etilenglicol por equivalente de compuesto de la fórmula I-1.
- 15 7) En particular, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con etilenglicol según la realización 6) puede ser tal que se usan de 25 a 40 equivalentes de etilenglicol por equivalente de compuesto de la fórmula I-1.
- 8) Preferentemente, para garantizar que el pH de la fase acuosa de la que se extrae el compuesto de la fórmula I-2 según el procedimiento de una de las realizaciones 5) a 7) esté entre 3 y 5, se usará una solución de ácido clorhídrico o ácido cítrico en agua.
- 20 9) Más preferentemente, en el procedimiento según la realización 8), se usará una solución de ácido cítrico en agua para garantizar que el pH de la fase acuosa de la que se extrae el compuesto de la fórmula I-2 esté entre 3 y 5.
- 10) Preferentemente también, en el procedimiento según una de las realizaciones 1) a 9), la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con etilenglicol se realizará en metil *iso*-butil cetona.
- 11) Preferentemente, en el procedimiento según la realización 10), el volumen de metil *iso*-butil cetona usado para realizar la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con etilenglicol será de 3 a 7 veces el volumen de etilenglicol.
- 25 12) Más preferentemente, en el procedimiento según la realización 11), el volumen de metil *iso*-butil cetona usado para realizar la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con etilenglicol será de 4 a 6 veces el volumen de etilenglicol.
- 13) Según una variante particular de la presente invención, el procedimiento según una de las realizaciones 10) a 12) se realizará usando de 3 a 20 equivalentes de etilenglicol por equivalente de compuesto de la fórmula I-1.
- 30 14) En particular, el procedimiento según la realización 13) se realizará usando de 5 a 7 equivalentes de etilenglicol por equivalente de compuesto de la fórmula I-1.
- 15) Conforme a un procedimiento preferido para realizar la extracción de líquido-líquido del procedimiento según una de las realizaciones 1) a 14), la mezcla de la fase acuosa y la fase orgánica se calienta hasta una temperatura de 35 a 60 °C antes de la separación de las fases.
- 35 16) Preferentemente, en el procedimiento preferido según la realización 15), la mezcla de la fase acuosa y la fase orgánica se calienta hasta una temperatura de 45 a 55 °C antes de la separación de las fases.
- 17) Según una variante adicional de la presente invención, el compuesto de la fórmula I-2 obtenido siguiendo un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1) a 16) se cristaliza mediante la evaporación parcial de metil *iso*-butil cetona a partir de la fase orgánica recogida, la adición de un disolvente orgánico aprótico apolar o de una mezcla de disolventes orgánicos apróticos apolares a dicha fase orgánica, el calentamiento de la mezcla obtenida de este modo hasta que se logra la completa disolución de sólidos y el enfriamiento de la mezcla para obtener la cristalización del compuesto de la fórmula I-2.
- 40 18) Preferentemente, en el procedimiento según la realización 17), el compuesto de la fórmula I-2 obtenido siguiendo un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1) a 16) se cristaliza mediante la evaporación parcial de metil *iso*-butil cetona a partir de la fase orgánica recogida, la adición de heptano a dicha fase orgánica, el calentamiento de la mezcla obtenida de este modo hasta que se logra la completa disolución de sólidos y el enfriamiento de la mezcla para obtener la cristalización del compuesto de la fórmula I-2.
- 45 19) Preferentemente, el volumen de metil *iso*-butil cetona evaporado a partir de la fase orgánica recogida en el procedimiento según la realización 18) será del 20 al 50 por ciento del volumen total de metil *iso*-butil cetona.
- 50 20) Preferentemente, el volumen de heptano añadido a la fase orgánica en el proceso de acuerdo con la modalidad

18) o 19) será de 1 a 3 veces el volumen de la fase orgánica.

21) Más preferentemente, el volumen de heptano añadido a la fase orgánica en el procedimiento según la realización 18) o 19) será de 1,5 a 2,5 veces el volumen de la fase orgánica.

5 22) Preferentemente, el procedimiento de fabricación según una de las realizaciones 1) a 21) será tal que la proporción de etilenglicol residual en el compuesto de la fórmula I-2 obtenido (medida mediante el procedimiento de cromatografía iónica que se describe en el apartado "Ejemplos") es inferior a 500 ppm.

23) Más preferentemente, el procedimiento de fabricación según una de las realizaciones 1) a 21) será tal que la proporción de etilenglicol residual en el compuesto de la fórmula I-2 obtenido (medida mediante el procedimiento de cromatografía iónica que se describe en el apartado de "Ejemplos") es inferior a 200 ppm.

10 24) Incluso más preferentemente, el procedimiento de fabricación según una de las realizaciones 1) a 21) será tal que la proporción de etilenglicol residual en el compuesto de la fórmula I-2 obtenido (medida mediante el procedimiento de cromatografía iónica que se describe en el apartado "Ejemplos") es inferior a 100 ppm.

15 25) La presente invención se refiere adicionalmente al uso de metil *iso*-butil cetona para la retirada de etilenglicol del compuesto de la fórmula I-2, tal como se define en la realización 1), cuando dicho compuesto se obtiene mediante la reacción del compuesto de la fórmula I-1, tal como se define en la realización 1), con etilenglicol en presencia de una base.

20 26) La presente invención, en particular, se refiere al uso de metil *iso*-butil cetona para la retirada de etilenglicol del compuesto de la fórmula I-2, tal como se define en la realización 1), cuando dicho compuesto se obtiene mediante la reacción del compuesto de la fórmula I-1, tal como se define en la realización 2), con etilenglicol en presencia de una base.

27) Preferentemente, la base usada en la realización 25) o 26) se seleccionará del grupo que consiste en NaOH, KOH y *terc*-butilato de potasio.

28) Más preferentemente, la base usada en la realización 25) o 26) será *terc*-butilato de potasio.

25 29) Preferentemente, el uso de metil *iso*-butil cetona según una de las realizaciones 25) a 28) será tal que la proporción de etilenglicol residual en el compuesto de la fórmula I-2 obtenido después de dicho uso (medida mediante el procedimiento de cromatografía iónica que se describe en el apartado de "Ejemplos") será inferior a 500 ppm.

30 30) Más preferentemente, el uso de metil *iso*-butil cetona según una de las realizaciones 25) a 28) será tal que la proporción de etilenglicol residual en el compuesto de la fórmula I-2 obtenido después de dicho uso (medida mediante el procedimiento de cromatografía iónica que se describe en el apartado de "Ejemplos") será inferior a 200 ppm.

35 31) Incluso más preferentemente, el uso de metil *iso*-butil cetona según una de las realizaciones 25) a 28) será tal que la proporción de etilenglicol residual en el compuesto de la fórmula I-2 obtenido después de dicho uso (medida mediante el procedimiento de cromatografía iónica que se describe en el apartado de "Ejemplos") será inferior a 100 ppm.

40 La presente invención, por tanto, se refiere notablemente a los procedimientos de fabricación y los usos, tal como se define en una de las realizaciones 1) y 25), o a estos procedimientos de fabricación y usos adicionalmente limitados en consideración de sus respectivas dependencias por las características de una cualquiera de las realizaciones 2) a 24) y 26) a 31). En particular, basados en las dependencias de las diferentes realizaciones, tal como se han divulgado anteriormente en el presente documento, las siguientes realizaciones de procedimientos de fabricación y usos son, por tanto, posibles y están previstos y se divulgan específicamente con el presente documento en forma individualizada:

45 1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+1, 4+2+1, 5+2+1, 5+4+1, 5+4+2+1, 6+2+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 6+5+2+1, 6+5+4+1, 6+5+4+2+1, 7+6+2+1, 7+6+4+1, 7+6+4+2+1, 7+6+5+2+1, 7+6+5+4+1, 7+6+5+4+2+1, 8+2+1, 8+4+1, 8+4+2+1, 8+5+2+1, 8+5+4+1, 8+5+4+2+1, 8+7+6+2+1, 8+7+6+4+1, 8+7+6+4+2+1, 8+7+6+5+2+1, 8+7+6+5+4+1, 8+7+6+5+4+2+1, 9+8+2+1, 9+8+4+1, 9+8+4+2+1, 9+8+5+2+1, 9+8+5+4+1, 9+8+5+4+2+1, 9+8+7+6+2+1, 9+8+7+6+4+1, 9+8+7+6+4+2+1, 9+8+7+6+5+2+1, 9+8+7+6+5+4+1, 9+8+7+6+5+4+2+1, 10+2+1, 10+4+1, 10+4+2+1, 10+5+2+1, 10+5+4+1, 10+5+4+2+1, 10+8+2+1, 10+8+4+1, 10+8+4+2+1, 10+8+5+2+1, 10+8+5+4+1, 10+8+5+4+2+1, 10+8+7+6+2+1, 10+8+7+6+4+1, 10+8+7+6+4+2+1, 10+8+7+6+5+2+1, 10+8+7+6+5+4+1, 10+8+7+6+5+4+2+1, 11+10+2+1, 11+10+4+1, 11+10+4+2+1, 11+10+5+2+1, 11+10+5+4+1, 11+10+5+4+2+1, 11+10+8+2+1, 11+10+8+4+1, 11+10+8+4+2+1, 11+10+8+5+2+1, 11+10+8+5+4+1, 11+10+8+5+4+2+1, 11+10+8+7+6+2+1, 11+10+8+7+6+4+1, 11+10+8+7+6+4+2+1, 11+10+8+7+6+5+2+1, 11+10+8+7+6+5+4+1, 11+10+8+7+6+5+4+2+1, 12+11+10+2+1, 12+11+10+4+1, 12+11+10+4+2+1, 12+11+10+5+2+1, 12+11+10+5+4+1, 12+11+10+5+4+2+1, 12+11+10+8+2+1, 12+11+10+8+4+1, 12+11+10+8+4+2+1, 12+11+10+8+5+2+1, 12+11+10+8+5+4+1, 12+11+10+8+5+4+2+1, 12+11+10+8+7+6+2+1,

ES 2 636 937 T3

12+11+10+8+7+6+4+1, 12+11+10+8+7+6+4+2+1, 12+11+10+8+7+6+5+2+1, 12+11+10+8+7+6+5+4+1,
 12+11+10+8+7+6+5+4+2+1, 13+10+2+1, 13+10+4+1, 13+10+4+2+1, 13+10+5+2+1, 13+10+5+4+1,
 13+10+5+4+2+1, 13+10+8+2+1, 13+10+8+4+1, 13+10+8+4+2+1, 13+10+8+5+2+1, 13+10+8+5+4+1,
 13+10+8+5+4+2+1, 13+10+8+7+6+2+1, 13+10+8+7+6+4+1, 13+10+8+7+6+4+2+1, 13+10+8+7+6+5+2+1,
 5 13+10+8+7+6+5+4+1, 13+10+8+7+6+5+4+2+1, 13+12+11+10+2+1, 13+12+11+10+4+1, 13+12+11+10+4+2+1,
 13+12+11+10+5+2+1, 13+12+11+10+5+4+1, 13+12+11+10+5+4+2+1, 13+12+11+10+8+2+1,
 13+12+11+10+8+4+1, 13+12+11+10+8+4+2+1, 13+12+11+10+8+5+2+1, 13+12+11+10+8+5+4+1,
 13+12+11+10+8+5+4+2+1, 13+12+11+10+8+7+6+2+1, 13+12+11+10+8+7+6+4+1,
 13+12+11+10+8+7+6+4+2+1, 13+12+11+10+8+7+6+5+2+1, 13+12+11+10+8+7+6+5+4+1,
 10 13+12+11+10+8+7+6+5+4+2+1, 14+13+10+2+1, 14+13+10+4+1, 14+13+10+4+2+1, 14+13+10+5+2+1,
 14+13+10+5+4+1, 14+13+10+5+4+2+1, 14+13+10+8+2+1, 14+13+10+8+4+1, 14+13+10+8+4+2+1,
 14+13+10+8+5+2+1, 14+13+10+8+5+4+1, 14+13+10+8+5+4+2+1, 14+13+10+8+7+6+2+1,
 14+13+10+8+7+6+4+1, 14+13+10+8+7+6+4+2+1, 14+13+10+8+7+6+5+2+1, 14+13+10+8+7+6+5+4+1,
 14+13+10+8+7+6+5+4+2+1, 14+13+12+11+10+2+1, 14+13+12+11+10+4+1, 14+13+12+11+10+4+2+1,
 15 14+13+12+11+10+5+2+1, 14+13+12+11+10+5+4+1, 14+13+12+11+10+5+4+2+1, 14+13+12+11+10+8+2+1,
 14+13+12+11+10+8+4+1, 14+13+12+11+10+8+4+2+1, 14+13+12+11+10+8+5+2+1,
 14+13+12+11+10+8+5+4+1, 14+13+12+11+10+8+5+4+2+1, 14+13+12+11+10+8+7+6+2+1,
 14+13+12+11+10+8+7+6+4+1, 14+13+12+11+10+8+7+6+4+2+1, 14+13+12+11+10+8+7+6+5+2+1,
 14+13+12+11+10+8+7+6+5+4+1, 14+13+12+11+10+8+7+6+5+4+2+1, 15+2+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+5+2+1,
 20 15+5+4+1, 15+5+4+2+1, 15+8+2+1, 15+8+4+1, 15+8+4+2+1, 15+8+5+2+1, 15+8+5+4+1, 15+8+5+4+2+1,
 15+8+7+6+2+1, 15+8+7+6+4+1, 15+8+7+6+4+2+1, 15+8+7+6+5+2+1, 15+8+7+6+5+4+1, 15+8+7+6+5+4+2+1,
 15+10+2+1, 15+10+4+1, 15+10+4+2+1, 15+10+5+2+1, 15+10+5+4+1, 15+10+5+4+2+1, 15+10+8+2+1,
 15+10+8+4+1, 15+10+8+4+2+1, 15+10+8+5+2+1, 15+10+8+5+4+1, 15+10+8+5+4+2+1, 15+10+8+7+6+2+1,
 15+10+8+7+6+4+1, 15+10+8+7+6+4+2+1, 15+10+8+7+6+5+2+1, 15+10+8+7+6+5+4+1,
 25 15+10+8+7+6+5+4+2+1, 16+15+2+1, 16+15+4+1, 16+15+4+2+1, 16+15+5+2+1, 16+15+5+4+1,
 16+15+5+4+2+1, 16+15+8+2+1, 16+15+8+4+1, 16+15+8+4+2+1, 16+15+8+5+2+1, 16+15+8+5+4+1,
 16+15+8+5+4+2+1, 16+15+8+7+6+2+1, 16+15+8+7+6+4+1, 16+15+8+7+6+4+2+1, 16+15+8+7+6+5+2+1,
 16+15+8+7+6+5+4+1, 16+15+8+7+6+5+4+2+1, 16+15+10+2+1, 16+15+10+4+1, 16+15+10+4+2+1,
 30 16+15+10+5+2+1, 16+15+10+5+4+1, 16+15+10+5+4+2+1, 16+15+10+8+2+1, 16+15+10+8+4+1,
 16+15+10+8+4+2+1, 16+15+10+8+5+2+1, 16+15+10+8+5+4+1, 16+15+10+8+5+4+2+1, 16+15+10+8+7+6+2+1,
 16+15+10+8+7+6+4+1, 16+15+10+8+7+6+4+2+1, 16+15+10+8+7+6+5+2+1, 16+15+10+8+7+6+5+4+1,
 16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 17+2+1, 17+4+1, 17+4+2+1, 17+5+2+1, 17+5+4+1, 17+5+4+2+1, 17+8+2+1,
 17+8+4+1, 17+8+4+2+1, 17+8+5+2+1, 17+8+5+4+1, 17+8+5+4+2+1, 17+8+7+6+2+1, 17+8+7+6+4+1,
 17+8+7+6+4+2+1, 17+8+7+6+5+2+1, 17+8+7+6+5+4+1, 17+8+7+6+5+4+2+1, 17+10+2+1, 17+10+4+1,
 35 17+10+4+2+1, 17+10+5+2+1, 17+10+5+4+1, 17+10+5+4+2+1, 17+10+8+2+1, 17+10+8+4+1, 17+10+8+4+2+1,
 17+10+8+5+2+1, 17+10+8+5+4+1, 17+10+8+5+4+2+1, 17+10+8+7+6+2+1, 17+10+8+7+6+4+1,
 17+10+8+7+6+4+2+1, 17+10+8+7+6+5+2+1, 17+10+8+7+6+5+4+1, 17+10+8+7+6+5+4+2+1, 17+16+15+2+1,
 17+16+15+4+1, 17+16+15+4+2+1, 17+16+15+5+2+1, 17+16+15+5+4+1, 17+16+15+5+4+2+1,
 17+16+15+8+2+1, 17+16+15+8+4+1, 17+16+15+8+4+2+1, 17+16+15+8+5+2+1, 17+16+15+8+5+4+1,
 40 17+16+15+8+5+4+2+1, 17+16+15+8+7+6+2+1, 17+16+15+8+7+6+4+1, 17+16+15+8+7+6+4+2+1,
 17+16+15+8+7+6+5+2+1, 17+16+15+8+7+6+5+4+1, 17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 17+16+15+10+2+1,
 17+16+15+10+4+1, 17+16+15+10+4+2+1, 17+16+15+10+5+2+1, 17+16+15+10+5+4+1,
 17+16+15+10+5+4+2+1, 17+16+15+10+8+2+1, 17+16+15+10+8+4+1, 17+16+15+10+8+4+2+1,
 17+16+15+10+8+5+2+1, 17+16+15+10+8+5+4+1, 17+16+15+10+8+5+4+2+1, 17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 45 17+16+15+10+8+7+6+4+1, 17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 18+17+2+1, 18+17+4+1, 18+17+4+2+1,
 18+17+5+2+1, 18+17+5+4+1, 18+17+5+4+2+1, 18+17+8+2+1, 18+17+8+4+1, 18+17+8+4+2+1,
 18+17+8+5+2+1, 18+17+8+5+4+1, 18+17+8+5+4+2+1, 18+17+8+7+6+2+1, 18+17+8+7+6+4+1,
 18+17+8+7+6+4+2+1, 18+17+8+7+6+5+2+1, 18+17+8+7+6+5+4+1, 18+17+8+7+6+5+4+2+1, 18+17+10+2+1,
 50 18+17+10+4+1, 18+17+10+4+2+1, 18+17+10+5+2+1, 18+17+10+5+4+1, 18+17+10+5+4+2+1,
 18+17+10+8+2+1, 18+17+10+8+4+1, 18+17+10+8+4+2+1, 18+17+10+8+5+2+1, 18+17+10+8+5+4+1,
 18+17+10+8+5+4+2+1, 18+17+10+8+7+6+2+1, 18+17+10+8+7+6+4+1, 18+17+10+8+7+6+4+2+1,
 18+17+10+8+7+6+5+2+1, 18+17+10+8+7+6+5+4+1, 18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 18+17+16+15+2+1,
 18+17+16+15+4+1, 18+17+16+15+4+2+1, 18+17+16+15+5+2+1, 18+17+16+15+5+4+1,
 55 18+17+16+15+5+4+2+1, 18+17+16+15+8+2+1, 18+17+16+15+8+4+1, 18+17+16+15+8+4+2+1,
 18+17+16+15+8+5+2+1, 18+17+16+15+8+5+4+1, 18+17+16+15+8+5+4+2+1, 18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 18+17+16+15+8+7+6+4+1, 18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 18+17+16+15+10+2+1, 18+17+16+15+10+4+1,
 18+17+16+15+10+4+2+1, 18+17+16+15+10+5+2+1, 18+17+16+15+10+5+4+1, 18+17+16+15+10+5+4+2+1,
 60 18+17+16+15+10+8+2+1, 18+17+16+15+10+8+4+1, 18+17+16+15+10+8+4+2+1, 18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 18+17+16+15+10+8+5+4+1, 18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 18+17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 19+18+17+2+1, 19+18+17+4+1,
 19+18+17+4+2+1, 19+18+17+5+2+1, 19+18+17+5+4+1, 19+18+17+5+4+2+1, 19+18+17+8+2+1,
 65 19+18+17+8+4+1, 19+18+17+8+4+2+1, 19+18+17+8+5+2+1, 19+18+17+8+5+4+1, 19+18+17+8+5+4+2+1,
 19+18+17+8+7+6+2+1, 19+18+17+8+7+6+4+1, 19+18+17+8+7+6+4+2+1, 19+18+17+8+7+6+5+2+1,

ES 2 636 937 T3

19+18+17+8+7+6+5+4+1, 19+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 19+18+17+10+2+1, 19+18+17+10+4+1,
 19+18+17+10+4+2+1, 19+18+17+10+5+2+1, 19+18+17+10+5+4+1, 19+18+17+10+5+4+2+1,
 19+18+17+10+8+2+1, 19+18+17+10+8+4+1, 19+18+17+10+8+4+2+1, 19+18+17+10+8+5+2+1,
 19+18+17+10+8+5+4+1, 19+18+17+10+8+5+4+2+1, 19+18+17+10+8+7+6+2+1, 19+18+17+10+8+7+6+4+1,
 5 19+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 19+18+17+10+8+7+6+5+2+1, 19+18+17+10+8+7+6+5+4+1,
 19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 19+18+17+16+15+2+1, 19+18+17+16+15+4+1, 19+18+17+16+15+4+2+1,
 19+18+17+16+15+5+2+1, 19+18+17+16+15+5+4+1, 19+18+17+16+15+5+4+2+1, 19+18+17+16+15+8+2+1,
 19+18+17+16+15+8+4+1, 19+18+17+16+15+8+4+2+1, 19+18+17+16+15+8+5+2+1,
 19+18+17+16+15+8+5+4+1, 19+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 19+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 10 19+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 19+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 19+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 19+18+17+16+15+10+2+1,
 19+18+17+16+15+10+4+1, 19+18+17+16+15+10+4+2+1, 19+18+17+16+15+10+5+2+1,
 19+18+17+16+15+10+5+4+1, 19+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 19+18+17+16+15+10+8+2+1,
 15 19+18+17+16+15+10+8+4+1, 19+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 19+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 19+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 19+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 20+18+17+2+1, 20+18+17+4+1,
 20+18+17+4+2+1, 20+18+17+5+2+1, 20+18+17+5+4+1, 20+18+17+5+4+2+1, 20+18+17+8+2+1,
 20+18+17+8+4+1, 20+18+17+8+4+2+1, 20+18+17+8+5+2+1, 20+18+17+8+5+4+1, 20+18+17+8+5+4+2+1,
 20 20+18+17+8+7+6+2+1, 20+18+17+8+7+6+4+1, 20+18+17+8+7+6+4+2+1, 20+18+17+8+7+6+5+2+1,
 20+18+17+8+7+6+5+4+1, 20+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 20+18+17+10+2+1, 20+18+17+10+4+1,
 20+18+17+10+4+2+1, 20+18+17+10+5+2+1, 20+18+17+10+5+4+1, 20+18+17+10+5+4+2+1,
 20+18+17+10+8+2+1, 20+18+17+10+8+4+1, 20+18+17+10+8+4+2+1, 20+18+17+10+8+5+2+1,
 25 20+18+17+10+8+5+4+1, 20+18+17+10+8+5+4+2+1, 20+18+17+10+8+7+6+2+1, 20+18+17+10+8+7+6+4+1,
 20+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 20+18+17+10+8+7+6+5+2+1, 20+18+17+10+8+7+6+5+4+1,
 20+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 20+18+17+16+15+2+1, 20+18+17+16+15+4+1, 20+18+17+16+15+4+2+1,
 20+18+17+16+15+5+2+1, 20+18+17+16+15+5+4+1, 20+18+17+16+15+5+4+2+1, 20+18+17+16+15+8+2+1,
 20+18+17+16+15+8+4+1, 20+18+17+16+15+8+4+2+1, 20+18+17+16+15+8+5+2+1,
 30 20+18+17+16+15+8+5+4+1, 20+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 20+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 20+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 20+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 20+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 20+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 20+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 20+18+17+16+15+10+2+1,
 20+18+17+16+15+10+4+1, 20+18+17+16+15+10+4+2+1, 20+18+17+16+15+10+5+2+1,
 20+18+17+16+15+10+5+4+1, 20+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 20+18+17+16+15+10+8+2+1,
 20+18+17+16+15+10+8+4+1, 20+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 20+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 35 20+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 20+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 20+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 20+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 20+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 20+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 20+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 20+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 20+19+18+17+2+1,
 20+19+18+17+4+1, 20+19+18+17+4+2+1, 20+19+18+17+5+2+1, 20+19+18+17+5+4+1,
 20+19+18+17+5+4+2+1, 20+19+18+17+8+2+1, 20+19+18+17+8+4+1, 20+19+18+17+8+4+2+1,
 40 20+19+18+17+8+5+2+1, 20+19+18+17+8+5+4+1, 20+19+18+17+8+5+4+2+1, 20+19+18+17+8+7+6+2+1,
 20+19+18+17+8+7+6+4+1, 20+19+18+17+8+7+6+4+2+1, 20+19+18+17+8+7+6+5+2+1,
 20+19+18+17+8+7+6+5+4+1, 20+19+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 20+19+18+17+10+2+1, 20+19+18+17+10+4+1,
 20+19+18+17+10+4+2+1, 20+19+18+17+10+5+2+1, 20+19+18+17+10+5+4+1, 20+19+18+17+10+5+4+2+1,
 20+19+18+17+10+8+2+1, 20+19+18+17+10+8+4+1, 20+19+18+17+10+8+4+2+1, 20+19+18+17+10+8+5+2+1,
 45 20+19+18+17+10+8+5+4+1, 20+19+18+17+10+8+5+4+2+1, 20+19+18+17+10+8+7+6+2+1,
 20+19+18+17+10+8+7+6+4+1, 20+19+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 20+19+18+17+10+8+7+6+5+2+1,
 20+19+18+17+10+8+7+6+5+4+1, 20+19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+2+1,
 20+19+18+17+16+15+4+1, 20+19+18+17+16+15+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+5+2+1,
 20+19+18+17+16+15+5+4+1, 20+19+18+17+16+15+5+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+8+2+1,
 50 20+19+18+17+16+15+8+4+1, 20+19+18+17+16+15+8+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+8+5+2+1,
 20+19+18+17+16+15+8+5+4+1, 20+19+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 20+19+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 20+19+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 20+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 20+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+10+2+1,
 20+19+18+17+16+15+10+4+1, 20+19+18+17+16+15+10+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+10+5+2+1,
 55 20+19+18+17+16+15+10+5+4+1, 20+19+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+10+8+2+1,
 20+19+18+17+16+15+10+8+4+1, 20+19+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 20+19+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 20+19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1,
 20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, 20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,
 20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 60 20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 21+18+17+2+1,
 21+18+17+4+1, 21+18+17+4+2+1, 21+18+17+5+2+1, 21+18+17+5+4+1, 21+18+17+5+4+2+1,
 21+18+17+8+2+1, 21+18+17+8+4+1, 21+18+17+8+4+2+1, 21+18+17+8+5+2+1, 21+18+17+8+5+4+1,
 21+18+17+8+5+4+2+1, 21+18+17+8+7+6+2+1, 21+18+17+8+7+6+4+1, 21+18+17+8+7+6+4+2+1,
 21+18+17+8+7+6+5+2+1, 21+18+17+8+7+6+5+4+1, 21+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 21+18+17+10+2+1,
 65 21+18+17+10+4+1, 21+18+17+10+4+2+1, 21+18+17+10+5+2+1, 21+18+17+10+5+4+1,
 21+18+17+10+5+4+2+1, 21+18+17+10+8+2+1, 21+18+17+10+8+4+1, 21+18+17+10+8+4+2+1,

ES 2 636 937 T3

21+18+17+10+8+5+2+1, 21+18+17+10+8+5+4+1, 21+18+17+10+8+5+4+2+1, 21+18+17+10+8+7+6+2+1,
 21+18+17+10+8+7+6+4+1, 21+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 21+18+17+10+8+7+6+5+2+1,
 21+18+17+10+8+7+6+5+4+1, 21+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 21+18+17+16+15+2+1, 21+18+17+16+15+4+1,
 21+18+17+16+15+4+2+1, 21+18+17+16+15+5+2+1, 21+18+17+16+15+5+4+1, 21+18+17+16+15+5+4+2+1,
 5 21+18+17+16+15+8+2+1, 21+18+17+16+15+8+4+1, 21+18+17+16+15+8+4+2+1, 21+18+17+16+15+8+5+2+1,
 21+18+17+16+15+8+5+4+1, 21+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 21+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 21+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 21+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 21+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 21+18+17+16+15+10+2+1,
 21+18+17+16+15+10+4+1, 21+18+17+16+15+10+4+2+1, 21+18+17+16+15+10+5+2+1,
 10 21+18+17+16+15+10+5+4+1, 21+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 21+18+17+16+15+10+8+2+1,
 21+18+17+16+15+10+8+4+1, 21+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 21+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 21+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 21+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 21+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 21+19+18+17+2+1,
 15 21+19+18+17+4+1, 21+19+18+17+4+2+1, 21+19+18+17+5+2+1, 21+19+18+17+5+4+1,
 21+19+18+17+5+4+2+1, 21+19+18+17+8+2+1, 21+19+18+17+8+4+1, 21+19+18+17+8+4+2+1,
 21+19+18+17+8+5+2+1, 21+19+18+17+8+5+4+1, 21+19+18+17+8+5+4+2+1, 21+19+18+17+8+7+6+2+1,
 21+19+18+17+8+7+6+4+1, 21+19+18+17+8+7+6+4+2+1, 21+19+18+17+8+7+6+5+2+1,
 21+19+18+17+8+7+6+5+4+1, 21+19+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 21+19+18+17+10+2+1, 21+19+18+17+10+4+1,
 20 21+19+18+17+10+4+2+1, 21+19+18+17+10+5+2+1, 21+19+18+17+10+5+4+1, 21+19+18+17+10+5+4+2+1,
 21+19+18+17+10+8+2+1, 21+19+18+17+10+8+4+1, 21+19+18+17+10+8+4+2+1, 21+19+18+17+10+8+5+2+1,
 21+19+18+17+10+8+5+4+1, 21+19+18+17+10+8+5+4+2+1, 21+19+18+17+10+8+7+6+2+1,
 21+19+18+17+10+8+7+6+4+1, 21+19+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 21+19+18+17+10+8+7+6+5+2+1,
 25 21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+1, 21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+2+1,
 21+19+18+17+16+15+4+1, 21+19+18+17+16+15+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+5+2+1,
 21+19+18+17+16+15+5+4+1, 21+19+18+17+16+15+5+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+8+2+1,
 21+19+18+17+16+15+8+4+1, 21+19+18+17+16+15+8+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+8+5+2+1,
 21+19+18+17+16+15+8+5+4+1, 21+19+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 30 21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+10+2+1,
 21+19+18+17+16+15+10+4+1, 21+19+18+17+16+15+10+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+10+5+2+1,
 21+19+18+17+16+15+10+5+4+1, 21+19+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+10+8+2+1,
 21+19+18+17+16+15+10+8+4+1, 21+19+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 35 21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 22+2+1, 22+4+1,
 22+4+2+1, 22+5+2+1, 22+5+4+1, 22+5+4+2+1, 22+8+2+1, 22+8+4+1, 22+8+4+2+1, 22+8+5+2+1, 22+8+5+4+1,
 40 22+8+5+4+2+1, 22+8+7+6+2+1, 22+8+7+6+4+1, 22+8+7+6+4+2+1, 22+8+7+6+5+2+1, 22+8+7+6+5+4+1,
 22+8+7+6+5+4+2+1, 22+10+2+1, 22+10+4+1, 22+10+4+2+1, 22+10+5+2+1, 22+10+5+4+1, 22+10+5+4+2+1,
 22+10+8+2+1, 22+10+8+4+1, 22+10+8+4+2+1, 22+10+8+5+2+1, 22+10+8+5+4+1, 22+10+8+5+4+2+1,
 22+10+8+7+6+2+1, 22+10+8+7+6+4+1, 22+10+8+7+6+4+2+1, 22+10+8+7+6+5+2+1, 22+10+8+7+6+5+4+1,
 22+10+8+7+6+5+4+2+1, 22+16+15+2+1, 22+16+15+4+1, 22+16+15+4+2+1, 22+16+15+5+2+1,
 45 22+16+15+5+4+1, 22+16+15+5+4+2+1, 22+16+15+8+2+1, 22+16+15+8+4+1, 22+16+15+8+4+2+1,
 22+16+15+8+5+2+1, 22+16+15+8+5+4+1, 22+16+15+8+5+4+2+1, 22+16+15+8+7+6+2+1,
 22+16+15+8+7+6+4+1, 22+16+15+8+7+6+4+2+1, 22+16+15+8+7+6+5+2+1, 22+16+15+8+7+6+5+4+1,
 22+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 22+16+15+10+2+1, 22+16+15+10+4+1, 22+16+15+10+4+2+1,
 22+16+15+10+5+2+1, 22+16+15+10+5+4+1, 22+16+15+10+5+4+2+1, 22+16+15+10+8+2+1,
 50 22+16+15+10+8+4+1, 22+16+15+10+8+4+2+1, 22+16+15+10+8+5+2+1, 22+16+15+10+8+5+4+1,
 22+16+15+10+8+5+4+2+1, 22+16+15+10+8+7+6+2+1, 22+16+15+10+8+7+6+4+1,
 22+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 22+16+15+10+8+7+6+5+2+1, 22+16+15+10+8+7+6+5+4+1,
 22+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 22+18+17+2+1, 22+18+17+4+1, 22+18+17+4+2+1, 22+18+17+5+2+1,
 22+18+17+5+4+1, 22+18+17+5+4+2+1, 22+18+17+8+2+1, 22+18+17+8+4+1, 22+18+17+8+4+2+1,
 55 22+18+17+8+5+2+1, 22+18+17+8+5+4+1, 22+18+17+8+5+4+2+1, 22+18+17+8+7+6+2+1,
 22+18+17+8+7+6+4+1, 22+18+17+8+7+6+4+2+1, 22+18+17+8+7+6+5+2+1, 22+18+17+8+7+6+5+4+1,
 22+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 22+18+17+10+2+1, 22+18+17+10+4+1, 22+18+17+10+4+2+1,
 22+18+17+10+5+2+1, 22+18+17+10+5+4+1, 22+18+17+10+5+4+2+1, 22+18+17+10+8+2+1,
 22+18+17+10+8+4+1, 22+18+17+10+8+4+2+1, 22+18+17+10+8+5+2+1, 22+18+17+10+8+5+4+1,
 22+18+17+10+8+5+4+2+1, 22+18+17+10+8+7+6+2+1, 22+18+17+10+8+7+6+4+1,
 60 22+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 22+18+17+10+8+7+6+5+2+1, 22+18+17+10+8+7+6+5+4+1,
 22+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 22+18+17+16+15+2+1, 22+18+17+16+15+4+1, 22+18+17+16+15+4+2+1,
 22+18+17+16+15+5+2+1, 22+18+17+16+15+5+4+1, 22+18+17+16+15+5+4+2+1, 22+18+17+16+15+8+2+1,
 22+18+17+16+15+8+4+1, 22+18+17+16+15+8+4+2+1, 22+18+17+16+15+8+5+2+1,
 22+18+17+16+15+8+5+4+1, 22+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 22+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 65 22+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 22+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 22+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 22+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 22+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 22+18+17+16+15+10+2+1,

ES 2 636 937 T3

- 22+18+17+16+15+10+4+1, 22+18+17+16+15+10+4+2+1, 22+18+17+16+15+10+5+2+1,
 22+18+17+16+15+10+5+4+1, 22+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 22+18+17+16+15+10+8+2+1,
 22+18+17+16+15+10+8+4+1, 22+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 22+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 22+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 22+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 22+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 5 22+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 22+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 22+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 22+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 22+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 22+21+18+17+2+1,
 22+21+18+17+4+1, 22+21+18+17+4+2+1, 22+21+18+17+5+2+1, 22+21+18+17+5+4+1,
 22+21+18+17+5+4+2+1, 22+21+18+17+8+2+1, 22+21+18+17+8+4+1, 22+21+18+17+8+4+2+1,
 10 22+21+18+17+8+5+2+1, 22+21+18+17+8+5+4+1, 22+21+18+17+8+5+4+2+1, 22+21+18+17+8+7+6+2+1,
 22+21+18+17+8+7+6+4+1, 22+21+18+17+8+7+6+4+2+1, 22+21+18+17+8+7+6+5+2+1,
 22+21+18+17+8+7+6+5+4+1, 22+21+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 22+21+18+17+10+2+1, 22+21+18+17+10+4+1,
 22+21+18+17+10+4+2+1, 22+21+18+17+10+5+2+1, 22+21+18+17+10+5+4+1, 22+21+18+17+10+5+4+2+1,
 22+21+18+17+10+8+2+1, 22+21+18+17+10+8+4+1, 22+21+18+17+10+8+4+2+1, 22+21+18+17+10+8+5+2+1,
 15 22+21+18+17+10+8+5+4+1, 22+21+18+17+10+8+5+4+2+1, 22+21+18+17+10+8+7+6+2+1,
 22+21+18+17+10+8+7+6+4+1, 22+21+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 22+21+18+17+10+8+7+6+5+2+1,
 22+21+18+17+10+8+7+6+5+4+1, 22+21+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+2+1,
 22+21+18+17+16+15+4+1, 22+21+18+17+16+15+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+5+2+1,
 22+21+18+17+16+15+5+4+1, 22+21+18+17+16+15+5+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+8+2+1,
 22+21+18+17+16+15+8+4+1, 22+21+18+17+16+15+8+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+8+5+2+1,
 20 22+21+18+17+16+15+8+5+4+1, 22+21+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 22+21+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 22+21+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 22+21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 22+21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+10+2+1,
 22+21+18+17+16+15+10+4+1, 22+21+18+17+16+15+10+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+10+5+2+1,
 22+21+18+17+16+15+10+5+4+1, 22+21+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+10+8+2+1,
 25 22+21+18+17+16+15+10+8+4+1, 22+21+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 22+21+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 22+21+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 22+21+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1,
 22+21+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, 22+21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 22+21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,
 22+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 22+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 22+21+19+18+17+2+1,
 30 22+21+19+18+17+4+1, 22+21+19+18+17+4+2+1, 22+21+19+18+17+5+2+1, 22+21+19+18+17+5+4+1,
 22+21+19+18+17+5+4+2+1, 22+21+19+18+17+8+2+1, 22+21+19+18+17+8+4+1, 22+21+19+18+17+8+4+2+1,
 22+21+19+18+17+8+5+2+1, 22+21+19+18+17+8+5+4+1, 22+21+19+18+17+8+5+4+2+1,
 22+21+19+18+17+8+7+6+2+1, 22+21+19+18+17+8+7+6+4+1, 22+21+19+18+17+8+7+6+4+2+1,
 35 22+21+19+18+17+8+7+6+5+2+1, 22+21+19+18+17+8+7+6+5+4+1, 22+21+19+18+17+8+7+6+5+4+2+1,
 22+21+19+18+17+10+2+1, 22+21+19+18+17+10+4+1, 22+21+19+18+17+10+4+2+1,
 22+21+19+18+17+10+5+2+1, 22+21+19+18+17+10+5+4+1, 22+21+19+18+17+10+5+4+2+1,
 22+21+19+18+17+10+8+2+1, 22+21+19+18+17+10+8+4+1, 22+21+19+18+17+10+8+4+2+1,
 22+21+19+18+17+10+8+5+2+1, 22+21+19+18+17+10+8+5+4+1, 22+21+19+18+17+10+8+5+4+2+1,
 40 22+21+19+18+17+10+8+7+6+2+1, 22+21+19+18+17+10+8+7+6+4+1, 22+21+19+18+17+10+8+7+6+4+2+1,
 22+21+19+18+17+10+8+7+6+5+2+1, 22+21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+1, 22+21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+1,
 22+21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+4+1,
 22+21+19+18+17+16+15+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+5+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+5+4+1,
 22+21+19+18+17+16+15+5+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+8+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+8+4+1,
 22+21+19+18+17+16+15+8+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+8+5+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+8+5+4+1,
 45 22+21+19+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 22+21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 22+21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1,
 22+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 22+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1,
 22+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+2+1,
 50 22+21+19+18+17+16+15+10+4+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+5+2+1,
 22+21+19+18+17+16+15+10+5+4+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+5+4+2+1,
 22+21+19+18+17+16+15+10+8+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+8+4+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+8+4+1,
 22+21+19+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+8+5+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 22+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,
 22+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,
 55 22+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 22+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 22+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 23+2+1, 23+4+1,
 23+4+2+1, 23+5+2+1, 23+5+4+1, 23+5+4+2+1, 23+8+2+1, 23+8+4+1, 23+8+4+2+1, 23+8+5+2+1, 23+8+5+4+1,
 23+8+5+4+2+1, 23+8+7+6+2+1, 23+8+7+6+4+1, 23+8+7+6+4+2+1, 23+8+7+6+5+2+1, 23+8+7+6+5+4+1,
 23+8+7+6+5+4+2+1, 23+10+2+1, 23+10+4+1, 23+10+4+2+1, 23+10+5+2+1, 23+10+5+4+1, 23+10+5+4+2+1,
 60 23+10+8+2+1, 23+10+8+4+1, 23+10+8+4+2+1, 23+10+8+5+2+1, 23+10+8+5+4+1, 23+10+8+5+4+2+1,
 23+10+8+7+6+2+1, 23+10+8+7+6+4+1, 23+10+8+7+6+4+2+1, 23+10+8+7+6+5+2+1, 23+10+8+7+6+5+4+1,
 23+10+8+7+6+5+4+2+1, 23+16+15+2+1, 23+16+15+4+1, 23+16+15+4+2+1, 23+16+15+5+2+1,
 23+16+15+5+4+1, 23+16+15+5+4+2+1, 23+16+15+8+2+1, 23+16+15+8+4+1, 23+16+15+8+4+2+1,
 23+16+15+8+5+2+1, 23+16+15+8+5+4+1, 23+16+15+8+5+4+2+1, 23+16+15+8+7+6+2+1,
 65 23+16+15+8+7+6+4+1, 23+16+15+8+7+6+4+2+1, 23+16+15+8+7+6+5+2+1, 23+16+15+8+7+6+5+4+1,
 23+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 23+16+15+10+2+1, 23+16+15+10+4+1, 23+16+15+10+4+2+1,

ES 2 636 937 T3

23+16+15+10+5+2+1, 23+16+15+10+5+4+1, 23+16+15+10+5+4+2+1, 23+16+15+10+8+2+1,
 23+16+15+10+8+4+1, 23+16+15+10+8+4+2+1, 23+16+15+10+8+5+2+1, 23+16+15+10+8+5+4+1,
 23+16+15+10+8+5+4+2+1, 23+16+15+10+8+7+6+2+1, 23+16+15+10+8+7+6+4+1,
 23+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 23+16+15+10+8+7+6+5+2+1, 23+16+15+10+8+7+6+5+4+1,
 5 23+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 23+18+17+2+1, 23+18+17+4+1, 23+18+17+4+2+1, 23+18+17+5+2+1,
 23+18+17+5+4+1, 23+18+17+5+4+2+1, 23+18+17+8+2+1, 23+18+17+8+4+1, 23+18+17+8+4+2+1,
 23+18+17+8+5+2+1, 23+18+17+8+5+4+1, 23+18+17+8+5+4+2+1, 23+18+17+8+7+6+2+1,
 23+18+17+8+7+6+4+1, 23+18+17+8+7+6+4+2+1, 23+18+17+8+7+6+5+2+1, 23+18+17+8+7+6+5+4+1,
 10 23+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 23+18+17+10+2+1, 23+18+17+10+4+1, 23+18+17+10+4+2+1,
 23+18+17+10+5+2+1, 23+18+17+10+5+4+1, 23+18+17+10+5+4+2+1, 23+18+17+10+8+2+1,
 23+18+17+10+8+4+1, 23+18+17+10+8+4+2+1, 23+18+17+10+8+5+2+1, 23+18+17+10+8+5+4+1,
 23+18+17+10+8+5+4+2+1, 23+18+17+10+8+7+6+2+1, 23+18+17+10+8+7+6+4+1,
 23+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 23+18+17+10+8+7+6+5+2+1, 23+18+17+10+8+7+6+5+4+1,
 15 23+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 23+18+17+16+15+2+1, 23+18+17+16+15+4+1, 23+18+17+16+15+4+2+1,
 23+18+17+16+15+5+2+1, 23+18+17+16+15+5+4+1, 23+18+17+16+15+5+4+2+1, 23+18+17+16+15+8+2+1,
 23+18+17+16+15+8+4+1, 23+18+17+16+15+8+4+2+1, 23+18+17+16+15+8+5+2+1,
 23+18+17+16+15+8+5+4+1, 23+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 23+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 23+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 23+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 23+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 20 23+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 23+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 23+18+17+16+15+10+2+1,
 23+18+17+16+15+10+4+1, 23+18+17+16+15+10+4+2+1, 23+18+17+16+15+10+5+2+1,
 23+18+17+16+15+10+5+4+1, 23+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 23+18+17+16+15+10+8+2+1,
 23+18+17+16+15+10+8+4+1, 23+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 23+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 23+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 23+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 23+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 23+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 23+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 23+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 25 23+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 23+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 23+21+18+17+2+1,
 23+21+18+17+4+1, 23+21+18+17+4+2+1, 23+21+18+17+5+2+1, 23+21+18+17+5+4+1,
 23+21+18+17+5+4+2+1, 23+21+18+17+8+2+1, 23+21+18+17+8+4+1, 23+21+18+17+8+4+2+1,
 23+21+18+17+8+5+2+1, 23+21+18+17+8+5+4+1, 23+21+18+17+8+5+4+2+1, 23+21+18+17+8+7+6+2+1,
 23+21+18+17+8+7+6+4+1, 23+21+18+17+8+7+6+4+2+1, 23+21+18+17+8+7+6+5+2+1,
 30 23+21+18+17+8+7+6+5+4+1, 23+21+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 23+21+18+17+10+2+1, 23+21+18+17+10+4+1,
 23+21+18+17+10+4+2+1, 23+21+18+17+10+5+2+1, 23+21+18+17+10+5+4+1, 23+21+18+17+10+5+4+2+1,
 23+21+18+17+10+8+2+1, 23+21+18+17+10+8+4+1, 23+21+18+17+10+8+4+2+1, 23+21+18+17+10+8+5+2+1,
 23+21+18+17+10+8+5+4+1, 23+21+18+17+10+8+5+4+2+1, 23+21+18+17+10+8+7+6+2+1,
 23+21+18+17+10+8+7+6+4+1, 23+21+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 23+21+18+17+10+8+7+6+5+2+1,
 35 23+21+18+17+10+8+7+6+5+4+1, 23+21+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+2+1,
 23+21+18+17+16+15+4+1, 23+21+18+17+16+15+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+5+2+1,
 23+21+18+17+16+15+5+4+1, 23+21+18+17+16+15+5+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+8+2+1,
 23+21+18+17+16+15+8+4+1, 23+21+18+17+16+15+8+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+8+5+2+1,
 23+21+18+17+16+15+8+5+4+1, 23+21+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 40 23+21+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 23+21+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 23+21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 23+21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+4+1, 23+21+18+17+16+15+10+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+5+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+5+4+1, 23+21+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+8+4+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 45 23+21+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,
 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+2+1,
 23+21+19+18+17+4+1, 23+21+19+18+17+4+2+1, 23+21+19+18+17+5+2+1, 23+21+19+18+17+5+4+1,
 50 23+21+19+18+17+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+8+2+1, 23+21+19+18+17+8+4+1, 23+21+19+18+17+8+4+2+1,
 23+21+19+18+17+8+5+2+1, 23+21+19+18+17+8+5+4+1, 23+21+19+18+17+8+5+4+2+1,
 23+21+19+18+17+8+7+6+2+1, 23+21+19+18+17+8+7+6+4+1, 23+21+19+18+17+8+7+6+4+2+1,
 23+21+19+18+17+8+7+6+5+2+1, 23+21+19+18+17+8+7+6+5+4+1, 23+21+19+18+17+8+7+6+5+4+2+1,
 23+21+19+18+17+10+2+1, 23+21+19+18+17+10+4+1, 23+21+19+18+17+10+4+2+1,
 55 23+21+19+18+17+10+5+2+1, 23+21+19+18+17+10+5+4+1, 23+21+19+18+17+10+5+4+2+1,
 23+21+19+18+17+10+8+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+4+1, 23+21+19+18+17+10+8+4+2+1,
 23+21+19+18+17+10+8+5+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+5+4+1, 23+21+19+18+17+10+8+5+4+2+1,
 23+21+19+18+17+10+8+7+6+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+7+6+4+1, 23+21+19+18+17+10+8+7+6+4+2+1,
 23+21+19+18+17+10+8+7+6+5+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+1, 23+21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1,
 60 23+21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+4+1,
 23+21+19+18+17+16+15+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+5+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+5+4+1,
 23+21+19+18+17+16+15+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+4+1,
 23+21+19+18+17+16+15+8+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+5+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+5+4+1,
 23+21+19+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 65 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1,

ES 2 636 937 T3

23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+5+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+5+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+5+4+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+8+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+4+1,
 5 23+21+19+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 10 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 24+2+1, 24+4+1,
 24+4+2+1, 24+5+2+1, 24+5+4+1, 24+5+4+2+1, 24+8+2+1, 24+8+4+1, 24+8+4+2+1, 24+8+5+2+1, 24+8+5+4+1,
 24+8+5+4+2+1, 24+8+7+6+2+1, 24+8+7+6+4+1, 24+8+7+6+4+2+1, 24+8+7+6+5+2+1, 24+8+7+6+5+4+1,
 24+8+7+6+5+4+2+1, 24+10+2+1, 24+10+4+1, 24+10+4+2+1, 24+10+5+2+1, 24+10+5+4+1, 24+10+5+4+2+1,
 24+10+8+2+1, 24+10+8+4+1, 24+10+8+4+2+1, 24+10+8+5+2+1, 24+10+8+5+4+1, 24+10+8+5+4+2+1,
 15 24+10+8+7+6+2+1, 24+10+8+7+6+4+1, 24+10+8+7+6+4+2+1, 24+10+8+7+6+5+2+1, 24+10+8+7+6+5+4+1,
 24+10+8+7+6+5+4+2+1, 24+16+15+2+1, 24+16+15+4+1, 24+16+15+4+2+1, 24+16+15+5+2+1,
 24+16+15+5+4+1, 24+16+15+5+4+2+1, 24+16+15+8+2+1, 24+16+15+8+4+1, 24+16+15+8+4+2+1,
 24+16+15+8+5+2+1, 24+16+15+8+5+4+1, 24+16+15+8+5+4+2+1, 24+16+15+8+7+6+2+1,
 24+16+15+8+7+6+4+1, 24+16+15+8+7+6+4+2+1, 24+16+15+8+7+6+5+2+1, 24+16+15+8+7+6+5+4+1,
 24+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 24+16+15+10+2+1, 24+16+15+10+4+1, 24+16+15+10+4+2+1,
 20 24+16+15+10+5+2+1, 24+16+15+10+5+4+1, 24+16+15+10+5+4+2+1, 24+16+15+10+8+2+1,
 24+16+15+10+8+4+1, 24+16+15+10+8+4+2+1, 24+16+15+10+8+5+2+1, 24+16+15+10+8+5+4+1,
 24+16+15+10+8+5+4+2+1, 24+16+15+10+8+7+6+2+1, 24+16+15+10+8+7+6+4+1,
 24+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 24+16+15+10+8+7+6+5+2+1, 24+16+15+10+8+7+6+5+4+1,
 24+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 24+18+17+2+1, 24+18+17+4+1, 24+18+17+4+2+1, 24+18+17+5+2+1,
 25 24+18+17+5+4+1, 24+18+17+5+4+2+1, 24+18+17+8+2+1, 24+18+17+8+4+1, 24+18+17+8+4+2+1,
 24+18+17+8+5+2+1, 24+18+17+8+5+4+1, 24+18+17+8+5+4+2+1, 24+18+17+8+7+6+2+1,
 24+18+17+8+7+6+4+1, 24+18+17+8+7+6+4+2+1, 24+18+17+8+7+6+5+2+1, 24+18+17+8+7+6+5+4+1,
 24+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 24+18+17+10+2+1, 24+18+17+10+4+1, 24+18+17+10+4+2+1,
 30 24+18+17+10+5+2+1, 24+18+17+10+5+4+1, 24+18+17+10+5+4+2+1, 24+18+17+10+8+2+1,
 24+18+17+10+8+4+1, 24+18+17+10+8+4+2+1, 24+18+17+10+8+5+2+1, 24+18+17+10+8+5+4+1,
 24+18+17+10+8+5+4+2+1, 24+18+17+10+8+7+6+2+1, 24+18+17+10+8+7+6+4+1,
 24+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 24+18+17+10+8+7+6+5+2+1, 24+18+17+10+8+7+6+5+4+1,
 24+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 24+18+17+16+15+2+1, 24+18+17+16+15+4+1, 24+18+17+16+15+4+2+1,
 35 24+18+17+16+15+5+2+1, 24+18+17+16+15+5+4+1, 24+18+17+16+15+5+4+2+1, 24+18+17+16+15+8+2+1,
 24+18+17+16+15+8+4+1, 24+18+17+16+15+8+4+2+1, 24+18+17+16+15+8+5+2+1, 24+18+17+16+15+8+6+2+1,
 24+18+17+16+15+8+5+4+1, 24+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 24+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 24+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 24+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 24+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 24+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 24+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 24+18+17+16+15+10+2+1,
 24+18+17+16+15+10+4+1, 24+18+17+16+15+10+4+2+1, 24+18+17+16+15+10+5+2+1,
 40 24+18+17+16+15+10+4+2+1, 24+18+17+16+15+10+5+2+1, 24+18+17+16+15+10+5+2+1,
 24+18+17+16+15+10+5+4+1, 24+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 24+18+17+16+15+10+8+2+1,
 24+18+17+16+15+10+8+4+1, 24+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 24+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 24+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 24+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 24+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 24+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 24+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 24+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,
 24+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 24+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 24+21+18+17+2+1,
 45 24+21+18+17+4+1, 24+21+18+17+4+2+1, 24+21+18+17+5+2+1, 24+21+18+17+5+4+1,
 24+21+18+17+5+4+2+1, 24+21+18+17+8+2+1, 24+21+18+17+8+4+1, 24+21+18+17+8+4+2+1,
 24+21+18+17+8+5+2+1, 24+21+18+17+8+5+4+1, 24+21+18+17+8+5+4+2+1, 24+21+18+17+8+7+6+2+1,
 24+21+18+17+8+7+6+4+1, 24+21+18+17+8+7+6+4+2+1, 24+21+18+17+8+7+6+5+2+1,
 24+21+18+17+8+7+6+5+4+1, 24+21+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 24+21+18+17+10+2+1, 24+21+18+17+10+4+1,
 50 24+21+18+17+10+4+2+1, 24+21+18+17+10+5+2+1, 24+21+18+17+10+5+4+1, 24+21+18+17+10+5+4+2+1,
 24+21+18+17+10+8+2+1, 24+21+18+17+10+8+4+1, 24+21+18+17+10+8+4+2+1, 24+21+18+17+10+8+5+2+1,
 24+21+18+17+10+8+5+4+1, 24+21+18+17+10+8+5+4+2+1, 24+21+18+17+10+8+7+6+2+1,
 24+21+18+17+10+8+7+6+4+1, 24+21+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 24+21+18+17+10+8+7+6+5+2+1,
 24+21+18+17+10+8+7+6+5+4+1, 24+21+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+2+1,
 55 24+21+18+17+16+15+4+1, 24+21+18+17+16+15+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+5+2+1,
 24+21+18+17+16+15+5+4+1, 24+21+18+17+16+15+5+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+8+2+1,
 24+21+18+17+16+15+8+4+1, 24+21+18+17+16+15+8+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+8+5+2+1,
 24+21+18+17+16+15+8+5+4+1, 24+21+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 24+21+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 24+21+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 60 24+21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 24+21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+10+2+1,
 24+21+18+17+16+15+10+4+1, 24+21+18+17+16+15+10+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+10+5+2+1,
 24+21+18+17+16+15+10+5+4+1, 24+21+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+10+8+2+1,
 24+21+18+17+16+15+10+8+4+1, 24+21+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 24+21+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 24+21+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1,
 65 24+21+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, 24+21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,
 24+21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 24+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,

- 24+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, 24+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 24+21+19+18+17+2+1,
 24+21+19+18+17+4+1, 24+21+19+18+17+4+2+1, 24+21+19+18+17+5+2+1, 24+21+19+18+17+5+4+1,
 24+21+19+18+17+5+4+2+1, 24+21+19+18+17+8+2+1, 24+21+19+18+17+8+4+1, 24+21+19+18+17+8+4+2+1,
 24+21+19+18+17+8+5+2+1, 24+21+19+18+17+8+5+4+1, 24+21+19+18+17+8+5+4+2+1,
 5 24+21+19+18+17+8+7+6+2+1, 24+21+19+18+17+8+7+6+4+1, 24+21+19+18+17+8+7+6+4+2+1,
 24+21+19+18+17+8+7+6+5+2+1, 24+21+19+18+17+8+7+6+5+4+1, 24+21+19+18+17+8+7+6+5+4+2+1,
 24+21+19+18+17+10+2+1, 24+21+19+18+17+10+4+1, 24+21+19+18+17+10+4+2+1,
 24+21+19+18+17+10+5+2+1, 24+21+19+18+17+10+5+4+1, 24+21+19+18+17+10+5+4+2+1,
 10 24+21+19+18+17+10+8+2+1, 24+21+19+18+17+10+8+4+1, 24+21+19+18+17+10+8+4+2+1,
 24+21+19+18+17+10+8+5+2+1, 24+21+19+18+17+10+8+5+4+1, 24+21+19+18+17+10+8+5+4+2+1,
 24+21+19+18+17+10+8+7+6+2+1, 24+21+19+18+17+10+8+7+6+4+1, 24+21+19+18+17+10+8+7+6+4+2+1,
 24+21+19+18+17+10+8+7+6+5+2+1, 24+21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+1, 24+21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1,
 24+21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+4+1,
 15 24+21+19+18+17+16+15+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+5+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+5+4+1,
 24+21+19+18+17+16+15+5+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+8+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+8+4+1,
 24+21+19+18+17+16+15+8+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+8+5+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+8+5+4+1,
 24+21+19+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+8+7+6+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 20 24+21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 24+21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1,
 24+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+2+1,
 24+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+5+2+1,
 24+21+19+18+17+16+15+10+5+4+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+8+2+1,
 24+21+19+18+17+16+15+10+8+4+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+8+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+8+5+2+1,
 25 24+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1,
 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,
 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1, 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1,
 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 25, 26, 27+25,
 27+26, 28+25, 28+26, 29+25, 29+26, 29+27+25, 29+27+26, 29+28+25, 29+28+26, 30+25, 30+26, 30+27+25,
 30 30+27+26, 30+28+25, 30+28+26, 31+25, 31+26, 31+27+25, 31+27+26, 31+28+25 y 31+28+26.

En el listado anterior, los números se refieren a las realizaciones según su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento, mientras que “+” indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, “5+2+1”, por ejemplo, se refiere a la realización 5) que depende de la realización 2), que depende de la realización 1); es decir, la realización “5+2+1” corresponde a la realización 1) limitada además por las características de las realizaciones 2) y 5). De igual modo, “9+8+2+1” se refiere a la realización 9) que depende, de manera análoga, de las realizaciones 8) y 2), que dependen de la realización 1); es decir, la realización “9+8+2+1” corresponde a la realización 1) limitada además por las características de la realización 2), limitada además por las características de las realizaciones 8) y 9).

Los procedimientos para la preparación del compuesto inicial, es decir, el compuesto de la fórmula I-1, tal como se define en la realización 1), se describen en el apartado de “Preparación de materiales iniciales”, a continuación en el presente documento, mientras que los procedimientos para la obtención de macitentan a partir del compuesto de la fórmula I-2, tal como se define en la realización 1), se describen en el apartado de “Uso del compuesto de la fórmula I-2” a continuación en el presente documento.

PREPARACIÓN DE MATERIALES INICIALES

- 45 La preparación del compuesto de la fórmula I-1, tal como se define en la realización 1), puede realizarse tal como se describe en el documento WO 02/053557 o en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849–7861.

En particular, el compuesto de la fórmula I-1 puede prepararse tal como se describe en el apartado de “EJEMPLOS” (véase el subapartado de “Preparaciones”).

USO DEL COMPUESTO DE LA FÓRMULA I-2

- 50 La preparación de macitentan partiendo del compuesto de la fórmula I-2, tal como se define en la realización 1), puede realizarse tal como se describe en el documento WO 02/053557 o en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849–7861.

En particular, el macitentan puede prepararse partiendo del compuesto de la fórmula I-2, tal como se describe en el apartado de “EJEMPLOS” (véase el subapartado de “Preparaciones”).

- 55 **ABREVIATURAS Y TÉRMINOS USADOS EN ESTE TEXTO**

Abreviaturas:

Se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de la memoria descriptiva y los ejemplos:

	aprox.	aproximadamente
	ac.	acuoso
	DCM	diclorometano
	DMSO	dimetilsulfóxido
5	EA	etil acetato
	EG	etilenglicol
	eq.	equivalente(s)
	FID	detector por ionización de llama
	GC	cromatografía de gases
10	Hept	heptano
	IT	temperatura interna
	LC-MS	cromatografía líquida – espectroscopía de masas
	MEK	metil etil cetona
	MeOH	metanol
15	MIBK	metil <i>iso</i> -butil cetona
	MIPK	metil <i>iso</i> -propil cetona
	MS	espectroscopía de masas
	org.	orgánica
	Pd/C	paladio sobre carbono
20	% a/a	porcentaje determinado por la relación en área
	% p/p	porcentaje determinado por la relación en peso
	tBu	<i>terc</i> -butilo
	THF	tetrahidrofurano
	t _R	tiempo de retención

25 Definiciones de términos particulares usados en este texto:

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos según la invención, al igual que otros términos particulares usados en este texto, y pretenden aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición de otra manera expresamente expuesta proporcione una definición más amplia o más estrecha.

- 30 ❖ El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo y, preferentemente, flúor o cloro.
- ❖ La expresión “disolvente orgánico aprótico apolar” se refiere a un disolvente que no es polar y que no tiene un hidrógeno ácido. Los ejemplos representativos de disolventes orgánicos apróticos apolares incluyen tolueno, xilenos, Hex, Hept, CHex y MeCHex. Los disolventes orgánicos apróticos apolares preferidos son Hex y Hept, y el disolvente orgánico aprótico apolar más preferido es Hept.
- 35 ❖ La expresión “mezcla de disolventes orgánicos apróticos apolares” se refiere a una mezcla de disolventes orgánicos apróticos apolares, tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de mezclas de disolventes apróticos incluyen, aunque no se limitan a: una mezcla de dos disolventes seleccionados del grupo que consiste en tolueno, xilenos, Hex, Hept, CHex y MeCHex; o una mezcla de tolueno, xilenos y un disolvente seleccionado de Hex, Hept, CHex y MeCHex.
- 40 ❖ La expresión “temperatura ambiente”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura de 20 a 30 °C y, preferentemente, 25 °C.
- ❖ A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término “alrededor de” o “aproximadamente” colocado antes de un valor numérico “X” se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende de X menos el 10 % de X a X más el 10 % de X y, preferentemente, a un intervalo que se extiende de X menos el 5 % de X a X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “alrededor de” colocado antes de una temperatura “Y” se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende de la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C y, preferentemente, a un intervalo que se extiende de Y menos 5°C a Y más 5 °C.
- 45

50 Las realizaciones particulares de la invención se describen en los siguientes Ejemplos, que sirven para ilustrar la invención en más detalle, sin limitar su alcance de ninguna manera.

Ejemplos

55 Todas las temperaturas proporcionadas son temperaturas externas y se indican en °C. Los compuestos estaban caracterizados por ¹H-RMN (400 MHz) o ¹³C-RMN (100 MHz) (Bruker; los desplazamientos químicos δ se proporcionan en ppm relativos al disolvente usado; las multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hextete, hept = heptete, m = multiplete, br. = amplio; las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz); por LC-MS (detector Agilent MS G1956B con bomba binaria Agilent 1200 y DAD (detector de serie de diodos)); por cromatografía iónica; y por GC-FID.

Parámetros del procedimiento LC-MS 1 ("LC-MS1"):

Volumen de inyección	2 µl	
Columna:	Kinetex C18, 2,6 µm, 2,1 x 50 mm	
Caudal de columna:	1 ml/min	
Eluyentes:	Eluyente A: agua + TFA al 0,08 % Eluyente B: MeCN + TFA al 0,012 %	
Gradiente:	2,0 min	95 % de B
	2,8 min	95 % de B
	3,0 min	5 % de B
Temperatura:	40 °C	
Longitud de onda del detector	210 nm	

Parámetros del procedimiento LC-MS 2 ("LC-MS2"):

Volumen de inyección	2 µl	
Columna:	YMC Pack Pro C18, 3 µm, 150 x 4,6 mm	
Caudal de columna:	1,5 ml/min	
Eluyentes:	Eluyente A: agua + TFA al 0,1 % Eluyente B: MeCN + TFA al 0,08 %	
Gradiente:	0 min	15 % de B
	12 min	90 % de B
	12,1 min	15 % de B
	15 min	15 % de B
Temperatura:	25 °C	
Longitud de onda del detector	225 nm	

5

Parámetros del procedimiento de cromatografía iónica:

Volumen de inyección	50 µl
Cromatógrafo iónico	Centro de separación de 733 IC de Methrom
Detector	Detector de índice de refracción
Precolumna	Carbo-H cartuchos recargables de Bio Rad de 30 x 4,5 mm
Columna	Aminex HPX 87H de Bio Rad de 300 x 7,8 mm
Temperatura de columna	Temperatura ambiente
Eluyente	2 mmol/l de ácido sulfúrico ac.
Flujo	Isocrático, 0,6 ml/min
Tiempo de cromatograma	Aprox. 30 min

Protocolo del procedimiento GC-FID:

Se preparan soluciones de referencia de EG en MeOH con las siguientes respectivas concentraciones: 0, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 y 500 mg de EG por L de MeOH. Se disuelven 0,02 g del producto que va a someterse a ensayo en 1 ml de MeOH. Los parámetros del dispositivo de GC-FID usado son los siguientes:

10

Volumen de inyección	1 ml
Columna	BGB WAX 30 m/0,25 mm/0,25 µm
Temperatura de inyección	250 °C
Gas vector/flujo	He/0,8 ml/min (flujo constante)

(continuación)

Temperatura de columna	Temperatura inicial: 60 °C Temperatura escalada en 15 °C/min hasta 220 °C
Tiempo final	20 min
FID	Temperatura: 300 °C Flujo de hidrógeno: 40,0 ml/min Flujo de aire: 400,0 ml/min Modo: flujo auxiliar constante Flujo auxiliar: 45,0 ml/min Tipo de gas auxiliar: helio

Preparación A: *N*-(5-(4-bromofenil)-6-cloropirimidin-4-il)propano-1-sulfamida:*A.i. Propano-1-sulfamida:*

5 Se añadió lentamente clorosulfonyl isocianato (12,3 ml; 0,14 mol; 1,0 eq.) a una solución fría (-35 °C) de alcohol bencílico (14,7 ml; 0,14 mol; 1,0 eq.) en DCM (130 ml) durante 30 min. Una solución de *n*-propilamina (14 ml, 0,17 mol; 1,2 eq.) y trietilamina (29,5 ml; 0,21 mol; 1,5 eq.) en DCM (35 ml) se añadió lentamente por goteo a -50 °C. La mezcla se calentó hasta 20 °C durante 2 h. Se lavó con agua, seguida de HCl ac. al 33 % y agua. La mezcla se calentó hasta 30 °C y se separaron las capas. La fase org. se lavó con una mezcla de Et₃N (20 ml; 0,14 mol; 1 eq.) y agua (50 ml) de manera que el pH > 5. Se añadió THF (85 ml) seguido de Pd/C al 10 % (1 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a 25 °C durante 6 h con 0,6 MPa (6 bar) de hidrógeno. Se filtró sobre Celita. Los volátiles se retiraron. Se añadió DMSO (120 ml). La solución de propano-1-sulfamida (100 % rendimiento teórico) obtenida de este modo en DMSO se usó como tal en la siguiente etapa.

A.ii. N-(5-(4-bromofenil)-6-cloropirimidin-4-il)propano-1-sulfamida:

15 Se añadió tBuOK (16,0 g; 0,14 mol; 1 eq.) a la solución preparada anteriormente fría (5 °C) de Intermediario A.i en DMSO. La suspensión resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió en porciones 5-(4-bromofenil)-4,6-dicloropirimidina (10,7 g; 0,035 mol; 0,25 eq.), y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1 h. Se añadió agua. El pH de la solución se ajustó a 4-5 usando HCl ac. al 33 %. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 30 min. Se extrajo por filtración, se enjuagó con una solución de agua y MeOH y se secó a presión reducida a fin de obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,6 g, 89 % de rendimiento con respecto a 5-(4-bromofenil)-4,6-dicloropirimidina).

Preparación B: *N*-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromo-2-pirimidinil)oxi]etoxi]-4-pirimidinil]-*N'*-propilsulfamida (macitentan):

25 Se disolvieron *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida (200 g; 0,46 mol; véase el Ejemplo 1) y 5-bromo-2-cloropirimidina (117 g; 0,60 mol; 1,3 eq.) en tolueno (3 l) y DMF (400 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se destiló el tolueno (aprox. 400 ml) a presión reducida. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió en porciones tBuOK (156 g, 3 eq., 1,38 mol). Se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió agua (1 l) y el pH de la solución se ajustó a 3-5 usando HCl ac. al 33 %. La mezcla se calentó hasta 50 °C y se separaron las capas. La fase org. se trató con carbón a 50 °C y se filtró sobre Celita. La torta de filtro se enjuagó con tolueno. A 50 °C, se añadió agua (1 l) a la capa orgánica. Se separaron las capas. La capa org. se concentró a presión reducida hasta un volumen total de 1 l y se enfrió hasta 0 °C. El sólido obtenido se extrajo por filtración. Se enjuagó con tolueno y MeOH. El material bruto se suspendió en EA (1 l) y se calentó hasta 50 °C. Se destilaron 300 ml de EA, y se añadió MeOH (400 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C. El sólido se extrajo por filtración, se enjuagó con MeOH y se secó a presión reducida a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (225 g; 83 % de rendimiento).

35 Ejemplo de referencia 1: *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida:

Se añadió KOtBu (3,4 eq.) con precaución (reacción exotérmica) a una solución del compuesto de la Preparación A (1 eq.) en EG (4 ml por g de compuesto de la Preparación A). La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante 15 h. Se enfrió hasta 50 °C. Se añadieron agua (4 ml por g de compuesto de la Preparación A usado) y MeOH (2 ml por g de compuesto de la Preparación A usado). Después de agitar durante 10 min, el pH de la solución se ajustó a 4 usando HCl ac. al 32 %. Se enfrió hasta 0 °C dentro de 1,5 h, y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se extrajo por filtración. El sólido se suspendió en MeOH (4 ml por g de compuesto de la Preparación A usado) a 20 °C durante 10 min. Se extrajo por filtración y se secó al vacío a 50 °C durante 15 h a fin de obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro. El experimento se realizó algunas veces usando diversas cantidades del compuesto de la Preparación A. El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los incluidos en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861. Intervalo de rendimiento: 79-96 %. LC-MS2: t_R=8,04 min; intervalo de pureza: 93,7-97,4 % a/a. Etilenglicol residual (cromatografía iónica): 650-4.600 ppm.

Ejemplos de referencia 2 y 3: *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida – tratamiento con disolventes de cetonas diferentes de MIBK:

Se añadió KOtBu (0,96 g, 8,6 mmol, 3,5 eq.) con precaución (reacción exotérmica) a una solución del compuesto de la Preparación A (1 g, 2,5 mmol) en EG (5 ml, 89,4 mol, 36 eq.). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 h. Se enfrió hasta 50 °C. Se añadieron 10 ml del disolvente, seguidos de HCl, 2 M (3 ml). Se separaron las capas y la fase org. se lavó dos veces con agua (7 ml) de 20 a 50 °C. Una alícuota (0,5 ml) de la fase org. se concentró hasta sequedad. La cantidad de EG residual se analizó por ¹H-RMN en CDCl₃. El resto de la fase org. se concentró hasta sequedad a 50 °C al vacío a fin de lograr el compuesto del título en bruto. Además, una alícuota de la fase org. se sometió a un ensayo de tensión que consistió en el calentamiento a 50 °C durante 15 h; la descomposición del producto se midió usando LC-MS (LC-MS1).

Los resultados obtenidos con MIPK y MEK se resumen en la Tabla 1 a continuación en el presente documento.

Tabla 1

Disolvente	Rendimiento	EG residual (¹ H RMN)	Descomposición (ensayo de tensión 50 °C)
MIPK	94 %	20.000 ppm	22 %
MEK	92 %	< 1.000 ppm	47 %

Ejemplo 1: *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida (tratado con MIBK):

Se añadió KOtBu (0,96 g, 8,6 mmol, 3,5 eq.) con precaución (reacción exotérmica) a una solución del compuesto de la Preparación A (1 g, 2,5 mmol) en EG (5 ml, 89,4 mol, 36 eq.). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 h. Se enfrió hasta 50 °C. Se añadió MIBK (10 ml) seguido de HCl, 2 M (3 ml). Se separaron las capas y la fase org. se lavó dos veces con agua (7 ml) de 20 a 50 °C. Una alícuota (0,5 ml) de la fase org. se concentró hasta sequedad. La cantidad de EG residual se analizó por ¹H-RMN en CDCl₃. El resto de la fase org. se concentró hasta sequedad a 50 °C al vacío a fin de lograr el compuesto del título en bruto (90 % de rendimiento). Además, una alícuota de la fase org. se sometió a un ensayo de tensión que consistió en el calentamiento a 50 °C durante 15 h; la descomposición del producto, medida usando LC-MS (LC-MS1), llegó al 26 %.

El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los incluidos en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849–7861. El contenido de EG residual sobre la base de la RMN fue de alrededor de 2.000 ppm.

Ejemplo 2: *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida (tratado con MIBK):

Una solución de KOtBu (97,0 g, 0,86 mol, 3,5 eq.) en EG (200 ml, 3,6 mol, 14,5 eq.) se añadió por goteo a una solución del compuesto de la Preparación A (100 g, 0,25 mol) en etilenglicol (200 ml, 3,6 mol, 14,5 eq.) de manera que la IT < 40 °C. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 h. Al completarse la reacción (control LC-MS), se enfrió hasta 20 °C. Se añadió MIBK (1 l). Se añadió una solución ac. de ácido cítrico monohidrato al 40 % (300 ml) hasta que se alcanzó pH 4. Se separaron las capas. La fase org. se lavó con agua (750 ml) y se separaron las capas. Se añadió agua (750 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 min. Se separaron las capas. La fase org. se concentró al vacío a 50 °C hasta que se retiraron 200 ml de MIBK. Se añadió hept (650 ml) por goteo a 60–65 °C hasta que se observó turbiedad a 60–65 °C. La mezcla se sembró con una muestra analíticamente pura de *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida y se agitó a 60–65 °C durante 30 min. Se dejó enfriar hasta 5 °C dentro de 3 h. Se extrajo por filtración, se enjuagó con una mezcla fría de MIBK/Hept (400 ml, 1:1) y se secó al vacío a 50 °C a fin de obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 g; 75 % de rendimiento).

El producto tuvo datos de RMN equivalentes a aquellos incluidos en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849–7861. La pureza del producto, basado en el ensayo de RMN, fue del 99 % p/p. [M+H]⁺ = 431 y 433. LC-MS: t_R=1,46 min; pureza: 98,5 % a/a. Etilenglicol residual (GC-FID): 72 ppm.

Ejemplo 3: *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida (reacción en MIBK y tratado con MIBK):

Se añadió EG (124 ml, 3,7 mol, 6,0 eq.) a una suspensión caliente (40–50 °C) del compuesto de la Preparación A (150 g, 0,37 mol) en MIBK (600 ml). Se añadió KOtBu sólido (114 g, 1,11 mol, 3,0 eq.) en porciones, de manera que IT < 60 °C. La mezcla se agitó durante 2–3 h a 100–105 °C. Tras completarse la reacción (control LC-MS), se enfrió hasta 50 °C. Una solución ac. de ácido cítrico monohidrato, al 40 % (300 ml) se añadió hasta lograr pH 4. Se separaron las capas. La fase org. se lavó con agua (450 ml) y se separaron las capas. Se añadió agua (450 ml) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Se agitó a 50 °C durante 5 min. Se separaron las capas. La fase org. se concentró al vacío a 50 °C hasta retirar 200 ml de MIBK. Se añadió hept (800 ml) por goteo a 70–75 °C hasta que se observó turbiedad. La mezcla se sembró con una muestra analíticamente pura de *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida y se agitó a 60–65 °C durante 30 min. Se dejó enfriar hasta 5 °C dentro de 5 h. Se extrajo por filtración, se enjuagó con una mezcla fría de MIBK/Hept (300 ml, 1:1) y se secó al vacío

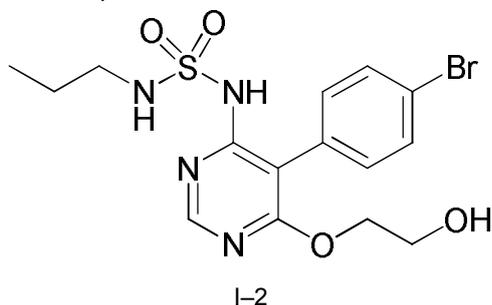
ES 2 636 937 T3

a 50 °C a fin de obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (121 g; 76 % de rendimiento).

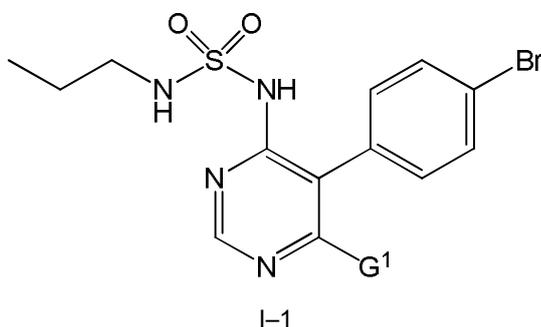
El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los incluidos en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849–7861. $[M+H]^+$ = 430 y 432. LC-MS: $t_R=1,46$ min; pureza: 98,4 % a/a. Etilenglicol residual (GC-FID): 530 ppm.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación del compuesto de fórmula I-2



5 dicho procedimiento que comprende la reacción del compuesto de fórmula I-1



10 en la que G¹ representa halógeno, o una sal de dicho compuesto, con etilenglicol en presencia de una base, **CARACTERIZADO PORQUE**, después de obtener el compuesto de fórmula I-2, se realiza una extracción de líquido-líquido, por lo que se usa metil *iso*-butil cetona para extraer el compuesto de fórmula I-2 de una fase acuosa que contiene los productos de la reacción del compuesto de fórmula I-1 con etilenglicol.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I-1 es tal que G¹ representa cloro.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la base es *terc*-butilato de potasio.

15 4. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se usan de 20 a 50 equivalentes de etilenglicol por equivalente de compuesto de fórmula I-1.

5. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el pH de la fase acuosa de la que se extrae el compuesto de la fórmula I-2 está entre 3 y 5.

6. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción del compuesto de fórmula I-1 con etilenglicol se realiza en metil *iso*-butil cetona.

20 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el volumen de metil *iso*-butil cetona utilizado para realizar la reacción del compuesto de fórmula I-1 con etilenglicol es de 3 a 7 veces el volumen de etilenglicol.

8. Un procedimiento según la reivindicación 6 o 7, en el que se usan de 5 a 20 equivalentes de etilenglicol por equivalente de compuesto de fórmula I-1.

25 9. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la mezcla de la fase acuosa y la fase orgánica se calienta hasta una temperatura de 35 a 60 °C antes de la separación de las fases.

30 10. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto de fórmula I-2 obtenido después de la reacción del compuesto de fórmula I-1 con etilenglicol y la extracción de líquido-líquido se cristaliza mediante la evaporación parcial de metil *iso*-butil cetona a partir de la fase orgánica recogida, la adición de un disolvente orgánico aprótico apolar o de una mezcla de disolventes orgánicos apróticos apolares a dicha fase orgánica, el calentamiento de la mezcla obtenida de este modo hasta que se obtiene la completa disolución de sólidos, y el enfriamiento de la mezcla para obtener la cristalización del compuesto de fórmula I-2.

35 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula I-2 obtenido después de la reacción del compuesto de fórmula I-1 con etilenglicol y la extracción de líquido-líquido se cristaliza mediante la evaporación parcial de metil *iso*-butil cetona a partir de la fase orgánica recogida, la adición de heptano a dicha fase orgánica, el calentamiento de la mezcla obtenida de este modo hasta que se logra la completa disolución de sólidos,

y el enfriamiento de la mezcla para obtener la cristalización del compuesto de fórmula I-2.

12. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la proporción de etilenglicol residual en el compuesto de fórmula I-2 obtenido es inferior a 500 ppm.

5 13. Uso de metil *iso*-butil cetona para la retirada de etilenglicol del compuesto de fórmula I-2, tal como se define en la reivindicación 1, cuando dicho compuesto se obtiene mediante la reacción del compuesto de fórmula I-1, tal como se define en la reivindicación 1, con etilenglicol en presencia de una base.

14. Uso de metil *iso*-butil cetona para la retirada de etilenglicol del compuesto de fórmula I-2, tal como se define en la reivindicación 1, cuando dicho compuesto se obtiene mediante la reacción del compuesto de fórmula I-1, tal como se define en la reivindicación 2, con etilenglicol en presencia de una base.

10 15. Uso según la reivindicación 13 o 14, en el que la proporción de etilenglicol residual en el compuesto de fórmula I-2 obtenido después de dicho uso es inferior a 500 ppm.