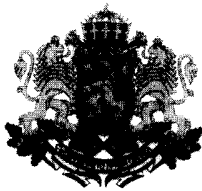


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 98880A

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(51) C07D401/12 C07D405/14
C07D405/12 C07D409/14
C07D403/12 C07D413/12
C07D239/52 A61K 31/505

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 98880 (22) Заявено на 27.06.1994 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 1924/93 (32) 28.06.1993 (33) CH</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 5 31.05.1995 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): F. HOFFMANN- LA ROCHE AG , . , CH-4002 BASEL , 124, GRENZACHERSTRASSE (CH) ;</p> <p>(72) Изобретател(и): BREU , VOLKER . , SCHLIENGEN (CH) ; BURRI , KASPAR . , BINNINGEN (CH) ; CASSAL , JEAN-MARIE . , MULHOUSE (CH) ; CLOZEL , MARTINE . , ST.LOUIS (CH) ; HIRTH , GEORGES . , HUNINGUE (CH) ; LOEFFLER , BERND-MICHAEL . , OBERRIMSINGEN (CH) ; MUELLER , MARCEL . , FRENKENDORF (CH) ; NEIDHART , WERNER . , BARTENHEIM (CH) ; RAMUZ , HENRI . , BIRSFELDEN (CH) ;</p> <p>(74) Представител по индустриална собственост: Снежана Георгиева Виткова , 1404 София , ул. "Н.Каменов" (ж.к. "Гоце Делчев"), бл.252, вх.4, ап.76</p> <p>(86) № на PCT заявка: (87) № и дата на PCT публикация:</p>
--	---

(54) СУЛФОНИЛАМИНОПИРИМИДИНИ

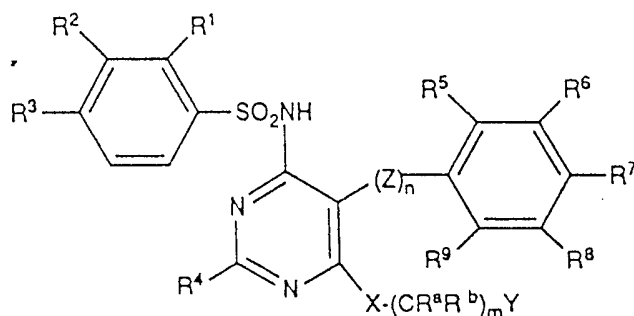
(57) Съединенията намират приложение като лекарствени средства, по-специално за лечение и профилактика на заболявания, свързани с активността на ендотелина. Те имат формула в която R1 до R9, Ra, Rb, X, Y, Z, и m и n имат значенията, посочени в описанието.

25 претенции , 0

BG 98880A

СУЛФОНИЛАМИНОПИРИМИДИНИ

Настоящото изобретение се отнася до нови сулфониламино-пиримидини и тяхната употреба като лекарствени средства. По-специално изобретението се отнася до нови сулфониламинопиримидини с формула



I

5

където

R^1-R^3 означават независимо един от друг водород, нисш алкил, нисш алкокси, нисш алкилтио, нисш алкенил, халоген, трифлуорометил, хидрокси-нисш алкокси, халоген нисш алкокси, цикло-нисш-алкил, хидрокси-нисш алкил, аминок-нисш алкил, аминок-нисш алкокси, алканоиламино-нисш-алкокси, алканоиламино-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкокси, карбокси-нисш-алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш-алкокси, алканоилокси-нисш-алкокси, алканоилокси-нисш-алкил, алкоксикарбони, карбокси, аминок, моно- или ди-/нисш-алкил/амино или $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O^-$ $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}^-$;

остатък $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$ или $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}-$;

R^2 и R^3 означават заедно бутадиенил, метилендиокси, етилендиокси или изопропилидендиокси;

R^4 е водород, нисш алкил, цикло-нисш алкил, трифлуорометил, нисш алкокси, нисш алкинилокси, нисш алкилтио, нисш алкилтио-нисш-алкил, нисш-алкилтио-нисш-алкокси, хидроксис-нисш-алкокси, дихидрокси-нисш-алкокси, нисш-алкокси-нисш-алкил, хидрокси-нисш-алкокси-нисш-алкил, нисш алкоксис-нисш-алкокси, ди-/нисш-алкокси/-алкокси, хидрокси-нисш-алкокси-нисш-алкокси, нисш-алкилсулфинил, нисш-алкилсулфинил-нисш-алкокси; нисш-алкилсулфонил, 2-метокси-3-хидроксипропокси, 2-хидрокси- β -фенилпропил, амино-нисш-алкил, нисш-алкиламино-нисш-алкил, ди-нисш-алкиламино-нисш-алкил, амино, нисш-алкиламино, ди-нисш-алкиламино, ариламино, арил, арилтио, арилокси, арил-нисш-алкил, арил-нисш-алкокси-нисш-алкил, арил-нисш-алкил-нисш-алкокси, хетероциклил, хетероциклил-нисш-алкил или хетероциклилалкокси;

R^5 и R^9 означават независимо един от друг водород, халоген, трифлуорометил, нисш-алкил, нисш алкокси, нисш алкилтио, нисш алкилсулфинил или нисш алкилсулфонил;

R^6 заедно с R^5 или R^7 означава бутадиенил, метилендиокси, етилендиокси, или изопропилидендиокси;

R^a и R^b означават независимо един от друг водород, нисш алкил, нисш алкокси, или нисш алкилтио;

R^c и R^d независимо един от друг означават водород, нисш алкил, или арил; или R^c и R^d заедно със свързания към тях N-атом един 5-7 членен хетероцикличен остатък;

Y е $-OC(O)NR^{10}, R^{11}$, $-NHC(O)NR^{10}, R^{11}$, $-OC(O)OR^{10}$ или $-NHC(O)OR^{10}$;

R^{10} е нисш алкил, цикло-нисш-алкил, хидрокси-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, нисш-алканоилокси-нисш-алкил, арил, арил-нисш-алкил, арилкарбамоил-нисш-алкил, хетероциклил, хетероциклил-нисш-алкил, или остатък $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{1-4}$;

R^{11} е водород или остатък R^{10} ,

R^{10} и R^{11} означават заедно с N атом един 5-7 членен хетероцикличен пръстен;

Z е -O-, -S- или $-CH_2-$;

X е -O-, -S- или NH-;

n е 2 или 1;

m е 1, 2 или 3,

и техни фармацевтично приемливи соли.

Тук използваният термин "нисш" означава група с 1-7 C-атоми, предимно 1-4 C-атоми. Алкил, алкокси и алкилтиогрупите, както и алкилгрупите, част от алканоил-групите могат да бъдат с права или разклонена верига. Пример за такива алкилни групи са метил, етил, пропил, изопропил, бутил, вторичен и третичен бутил. Халоген означава флуор, хлор, бром и йод, като хлор е предпочитан. Циклоалкилният остатък, съдържащ 3-до 8 C-атома ~~може да е~~ циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклохексил. Примери за арилни групи са фенил и заместен фенил, като предпочитани заместители са халоген, нисш алкил, нисш алкилендиокси, карбоксил и трифлуорометил. Примери за хетероциклични остатъци на моно или бициклични 5-, 6- или 7-членни хетероцикли с карбоксилна група, азот или сяра като хетероатом, например 2- и 3-фурил, 2-, 4- и 5-пиримидинил, 2-, 3- и 4-пиридил и пиридил-N-оксид, 1,2- и 1,4-дiazинил, морфолино, тиоморфолино, тиоморфолино-4,4-диоксид, 2,2-диметил-2,3-диоксоланил, 2- и 3-тиенил,

изоксазоллил, оксазоллил, тиазоллил, имидазоллил, пиролил, пиролидинил, пиперидинил, азепинил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, пуринил, хинолил, и хиназоллил, които могат да бъдат заместени например с една или две нисши алкилни или нисши алкокси-групи или халогенен атом.

Предпочитана група от съединенията с формула I е тази, в която $n = 1$, и $Z = -O-$. За предпочитане X е O , Y е $-OC(O)NR^{10}R^{11}$, m е 2 . Предпочитани значения на R^1-R^3 са водород, нисш алкил, цикло-нисш-алкил, нисш алкилтио, нисш алкокси, нисш алкенил, алканоексокси-нисш-алкокси, хидрокси-нисш-алкокси, нисш алкоксикарбонил-нисш алкокси, халоген-нисш алкокси, ди-/нисш алкил/-амино или групата $(R^cR^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$ и $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}$, в които R^c и R^d заедно образуват пиперидино- или морфолинов остатък. Освен това предпочитани съединения са тези, в които R^2 и R^3 заедно представляват метилендиокси.

Предпочитани значения на R^4 са водород, нисш алкил, нисш алкилтио, фенил нисш-алкокси-нисш алкил, цикло нисш-алкил, нисш алкокси-нисш алкил, фенил, нисш алкоксифенил, тиенил, пиримидинил и морфолино.

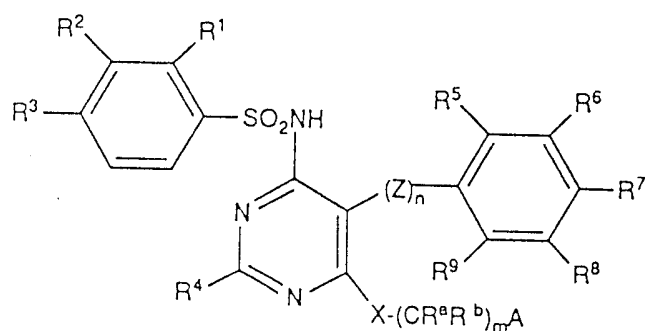
Предпочитани значения на R^5-R^9 са водород, халоген и нисш алкокси. Особено предпочитани са съединенията с $R^5 =$ халоген, R^6, R^7 и $R^9 =$ водород, и $R^8 =$ нисш алкокси. Предпочитани значения на R^{10} са нисш алкил, хидрокси нисш алкил, карбокси нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алканоексокси-нисш алкил, фенил, който може да бъде субституиран с халоген, хидрокси, нисш алкил, нисш алкокси, нисш алкоксикарбонил, нисш алканоексокси, трифлуорометил или метилендиокси; фенилкарбамоил-нисш алкил, циклохексил, хетероциклична група като пиридил, пиридил- N -оксид, N -нисш алкилпиридил, тиенил, фурил, N -нисш алкил-пиролил, 1,4-диази-

нил, пиколил, пиколил-N-оксид, фурилметил, хинолил, морфолино-карбонил, морфолино-карбонил нисш алкил, и пирролидино-карбонил нисш алкил. R^{11} е предимно водород.

Съединенията от горепосочената формула I са вещества, подтискащи рецепторите на ендотелин. Така те могат да бъдат използвани за лечение на заболявания, свързани с активността на ендотелина, по-специално ^{смушения} заболявания на кръвообращението като хипертония, исхемия, вазоспазми и ангина пекторис.

Изобретението се отнася също така до употребата на съединенията с формула I и техните соли за лечение на посочените заболявания, тяхното използване като активни вещества за получаването на лекарствени средства за споменатите индикации, както и фармацевтични препарати, съдържащи съединенията с формула I или техните соли.

Съединенията с формула I съгласно изобретението могат да бъдат получени чрез реакция на съединение с формула



II

където R^1 - R^9 , R^a , R^b , X , Z , m и n имат горепосочените значения, и A е хидрокси или амино,

а/ с изоцианат с формула $R^{10}\text{NCO}$ или един карбамоилхлорид с формула $(R^{10}R^{11})\text{NCOCl}$, в която R^{10} и R^{11} имат значенията, посочени в претенция I, или

б/ с фосген и след това с алкохол с формула $R^{10}\text{OH}$, или с естер на хлормравчената киселина с формула $R^{10}\text{OC(O)Cl}$,

и присъстващите заместители в така получените съединения с формула I по желание могат да бъдат отделени.

Реакцията съгласно вариант а/ на метода за получаване може да стане чрез получаване на карбамати и карбамиди от алкохоли или амини по известен начин. Така съединение с формула II, в което А е хидрокси, с изоцианат с формула $R^{10}NCO$ в подходящ безводен органичен разтворител, например въглеродород като толуен, най-добре при загряване, се превръща в съединение с формула I, в което У е $-OC(O)NHR^{10}$. При това изоцианатът може да бъде получен in situ, например от азид с формула $R^{10}CON_3$ чрез термично разпадане. Съответно при използване на съединения с формула II, в която А е амино, могат да бъдат получени съединения с формула I, в която У е $-NHC(O)NR^{10}$. Алтернативно могат да бъдат превърнати съединения с формула II, в която А е хидрокси от съединения с формула $R^{10}R^{11}NC(O)Cl$ при аналогични реакционни условия в съединения с формула I, в която У е $-OC(O)NR^{10}R^{11}$, и съединения с формула II, в която А е амино, в съединения с формула I, в която У е $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$.

Според вариант б/ на метода за получаване, съединение с формула II, в която А е хидрокси, с фосген и после с алкохол с формула $R^{10}OH$ може да бъде превърнато в съединение с формула I, в която У е $-OC(O)OR^{10}$. Вместо фосген може да бъде използвана негова сол като дифосген ($Cl-COOSCl_2$) или трифосген ($CO(OSCl_2)_2$). При това фосгенът се използва в среда от подходящ разтворител, например инертен безводен органичен разтворител-въглеродород като толуен. Реакцията с фосген може да се проведе при стайна температура. Полученият междинен киселинен хлорид се превръща чрез алкохол $R^{10}OH$ при подходящо загряване.

В така получените съединения с формула I, наличните заместители могат да бъдат отделени. Например естерните групи могат да бъдат осапунени или редуцирани до алкохолни групи;

N-хетероциклични остатъци като пиридил- могат да бъдат окислени до N-2-оксиди или N-алкилирани; карбоксилната група може да бъде превърната в естер или амид. Накрая съединенията с формула I могат да бъдат превърнати в соли като алкални соли натриева или калиева, или соли на алкалоземни метали като калциеви или магнезиеви соли. Всички тези операции могат да се проведат по известни начини.

Използваните като изходен материал съединения са по принцип известни, например от EP 526708 и EP 510526, или доколкото те поотделно не са известни методът за получаването им не е описан, те биха могли да бъдат получени по съответните описани методи.

Задържащото действие на съединенията с формула I върху ендотелин-рецепторите може да бъде показано чрез описаните по-нататък изпитвания:

I: Задържане на ендотелин-връзката при рекомбинантен

ET_A-рецептор

ДНК /сDNA /, която е кодирана за ET_A-рецептор с човешка плацента, е клонирана (M. Adachi, Y.-Y. Yang, Y. Furuichi und C. Miyamoto, BBRC ^u 180, 1265-1272) се експримира в инсектни система от клетки, заразени с Бациловирис. Бациловирис-заразените клетки се центрофугират 60 часа след заразяването в 23 л. ферментатор / 3000 x г, 15 минути, 4 °C / в троен буфер / 5mM, pH 7,4, 1mM MgCl₂), ресуспендират се и отново се центрофугират. След повторно ресуспендиране и центрофугиране клетките се суспендират в 800 мл от същия буфер и се замразяват при -120 °C.

Отделянето на клетките започва при размразяването на суспензията в тази хипотонична буферна смес. След повторен цикъл от замразяване/размразяване суспензията се хомогенизира и центрофугира / 25000 x г, 15 минути, 4°C /. След суспендиране в трис-буфер / 75 mM pH 7.4, 25 mM MgCl₂, 250 mM захароза / се остава неколккратно в 1мл (съдържание на протеини ^{ОКОЛО} 3,5 мг/мл) при -85°C.

За изпитването на връзката замразените мембранни препарати се размразяват и след 10 минути се ресуспендират с 25000 г при 20°C в опитен буфер / 50 mM троен буфер с pH 7.4, съдържащ 25 mM MnCl₂, 1 mM ЕДТА и 0,5% говежди серумен албумин/. 100 l от тази мембрани-съдържаща суспензия, съдържаща 70 µг протеин, се инкубира с 50 I¹²⁵I-ендотелин /със специфична активност 22000 cт/ мМол/ в пробен буфер / 25000 срт, с крайна концентрация 20 pM/ и 100 l пробен буфер, който съдържа вариращи концентрации от изпитваното съединение. Инкубирането се осъществява за 2 часа при 20°C или за 24 часа при 4°C. Разделянето на свободните и мембранно-свързаните радиолиганди се осъществява чрез филтруване през филтър от стъклени влакна.

В таблица I са посочени стойностите на намереното действие на съединенията с формула I, дадени като IC₅₀, тоест като концентрация / µM/, която е необходима за задържане на 50% от специфичната връзка на ендотелин.

Таблица I

Съединение от пример	IC ₅₀ [µM]
I0	0,001
70	0,006
75	0,003
I20	0,007
I34	0,044
I40	0,009

II. Забавяне на ендотелин-индуцирани контракции на кръгообразни сегменти, изолирани от аорта на плъхове

От тораксна аорта на възрастни плъхове порода Вистар-Киото са изолирани кръгообразни сегменти с дължина 5 мм всеки. Ендотелът от вътрешната страна се премахва чрез леко триене. Всеки сегмент се оставя при 37°C в 10 мл разтвор на Krebs-Henseleit при пропускане на газова смес от 95% O₂ и 5% CO₂ в изолирана баня. Измерва се изометричното напрежение на сегментите. После те се подлагат на предварително спъване от 3 г. След 10 минути инкубиране на изпитваното съединение или с образец се прибавят кумулативни дози от ендотелин-1. Активността на изпитваното съединение се установява чрез преместването в дясно на наблюдаваната крива на зависимостта доза-действие на ендотелин-1 при наличието на различни концентрации антагонист. Това преместване в дясно / или също "Доза рацио", DR/ съответства на частното от стойностите на EC₅₀ за ендотелин-1 в присъствие или отсъствие на антагонист, при което стойността на EC₅₀ означава необходимата концентрация на ендотелин за една полумаксимална контракция.

От "доза рацио" DR чрез компютърна програма за всяка отделна крива на зависимостта доза-действие се изчислява съответната стойност на RA₂ чрез долното уравнение, която стойност е мярка за изпитваното съединение:

$$pA_2 = \log(DR-1) - \log(\text{антагонист-концентрация})$$

Стойността на EC₅₀ за ендотелин в отсъствие на изпитваното съединение е 0,3 нМ.

Получените със съединенията от формула I стойности на RA₂ са представени в таблица 2.

ТАБЛИЦА 2

Съединение от пример	Съотношение на дозите / преместване в дясно/
10	8,2
70	9,0
75	7,3
120	7,2
134	7,3
140	7,0

III. *In vivo* активността на съединенията с формула I може да се представи в един патофизиологично-релевантен модел при плъх, както следва:

С един "отвесен замах", спонтанно-хипертензивните плъхове се имплантират под анестезия с телеметрична система /РА-С40 имплантат /, за да може непрекъснато да се измерва артериалното кръвно налягане и сърдечната честота. След операцията животните се оставят 2 седмици да почиват.

Телеметричните измервания показват, че средното артериално налягане на животните е повишено и възлиза на около 190 мм Hg.. Съответното изпитвано съединение се прилага на животните посредством сонда и кръвното налягане се отчита непрекъснато. При това се установява, че съединенията с формула I предизвикват понижаване на кръвното налягане, като прилагането само на гумиарабика /плацебо контрола/ не показва значителен ефект върху кръвното налягане.

Измерената с едно съединение от формула I стойност е дадена в Таблица 3.

ТАБЛИЦА 3

Съединение от пример	% на понижаване на средното артериално налягане мм
70	30

Съединенията с формула I въз основа на тяхната способност да подтискат връзката на ендотелина могат да се използват като средства за третиране на заболявания, свързани с процесите, които са резултат от повишената вазоконстрикция. Примери за такива заболявания са високо кръвно налягане, коронарни заболявания, сърдечна недостатъчност, бъбречна и миокардна исхемия, бъбречна недостатъчност, диализа, церебрална исхемия, мозъчен инфаркт, мигрена, субарахноидален кръвоизлив, синдром на Рейно, и белодробен оток. Също така те могат да намерят приложение при атеросклероза, за профилактика на стеноза на балон-индуцирана дилатация на съдовете, възпаления, язва на стомаха и дванадесетопръстника, *Ulcus scuris*, „Грам/-/ сепсис, шок, гломерулонефрити, бъбречни колики, глаукома, астма, при терапия и профилактика на диабетични усложнения и както и усложнения при използване на циклоспорин, както и при други заболявания, предизвикани от ендотелиновата активност.

Съединенията с формула I могат да се прилагат орално, ректално, парентерално, например интравенозно, интрамускулно, подкожно, интрекапсулно, или трансдермално; или под сублингвална форма или като офталмологични препарати; или под аерозолни форми. Примери за форми на приложение са капсули, таблетки, орално приложими суспенсии или разтвори, супозитории, инжекционни разтвори, очни капки, мехлеми или спрей-разтвори.

Една предпочитана форма на използване е интравенозното, интрамускулното или пероралното прилагане. Дозировката, в която съединенията с формула I ще бъдат предписвани в ефикасни лекарствени форми, зависи от природата на специфичното съединение /вещество/, от възрастта и необходимостта на пациента, както и от начина на прилагане. Най-общо се прилагат в дози от 0,1 - 100 мг/кг телесно тегло на ден. Лекарствените препарати, съдържащи съединенията с формула I, могат също да съдържат и инертни и фармакологично-активни добавки. Таблети или гранулати например, могат да съдържат различни свързващи вещества, пълнители, носители, или умокрящи агенти. Течните препарати например могат да бъдат под форма на стерилен разтвор, смесен с вода. Капсулите могат освен активната субстанция да съдържат и филмообразуващо вещество или уплътняващи агенти. Освен това лекарствените форми могат да съдържат и подсладители, както и традиционните консерванти, стабилизатори, умокрящи вещества и емулгатори, а също така и соли за изменение на осмотичното налягане, буфери и други подходящи помощни добавки.

Изброените по-горе носители и умокрящи агенти могат да бъдат органични или неорганични вещества, например вода, желатин, млечна захар, нишесте, магнезиев стеарат, талк, гумиарабика, полиалкиленгликоли и други подобни. Главно условие за всички използвани помощни вещества за получаване на лекарствени препарати е да са нетоксични.

Следващите примери поясняват подробно изобретението. Въведените там съкращения означават: ТХФ -тетрахидрофуран, ДМСО- диметилсулфоксид, MeOH- метилов алкохол, т.к. -точка на кипене, : т.т. -тоска на топене.

Пример I

а/ Към 121,5 мг N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-2,3-дихидро-1,4-бензодиоксин-6-сулфонамид, разтворен в I мл сух толуен се прибавят 57 мг 3-пиридил-изоцианат. Реакционната смес се разбърква за I час при 100°C. След това разтворът се изсипва в колона с кизелгел и се елуира с EtOAc. . Получава се пиридин-3-ил-карбаминова киселина 2- 5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,3-дихидро-1,4-бензодиоксин-6-илсулфониламино)-пиримидин-4-илокси -етил естер като бял прах, MS:m/e=630,4 (M+H⁺).

Получаване на изходното съединение

б/ 3-Метоксифенол се превръща в 2-хлоро-3-метоксифенол със сулфурилхлорид, така както е описано от Vorschrift (M.Julia und I.de Rosnay, Chimie Thérapeutique, 5,1969, 334.

с/ 18,2 г 2-Хлоро-5-метоксифенол се разтварят в 150 мл сух метанол. Прибавят се 9.3 г MeONa, последвано от 25 г диметил естер на хлормалоновата киселина. Реакционната смес се разбърква за 2 часа при 50°C. След отдестилиране на разтворителя получената утайка се разделя чрез делителна фуния между толуен и вода и се промива с неутрален разтвор. След кристализиране из етанол се получават (2-хлоро-5-метокси)-фенокси-диметилмалонат като бели кристали с т.т.68-69°C.

д/ 1,43 г Na се разтварят в 70 мл MeOH. После се прибавят 5,8 г (2-хлоро-5-метокси)-фенокси -диметилмалонат и 2,29 г формамидин-ацетат; реакционната смес се разбърква след това 1,5 часа на обратен хладник. После разтворителят се отдестилира, утайката се разтваря във вода, водната фаза се екстрахира с оцетов естер, органичната фаза се отделя и водната фаза се подкиселива до pH 4 с оцетна киселина, при това

се утаява бял прах от 5-2-хлоро-5-метокси/фенокси-4,6(1Н,5Н)-пиримидиндион,

е/ Смес от 3.75 г 5-(2-хлоро-5-метокси фенокси-4,6(1Н,5Н)-пиримидиндион, 5,4 г N-етилдиизопропиламин; 12,5 мл POCl_3 в 20 мл диоксан се разбърква 18 часа при загряване на обратен хладник. След отдестилиране на летливите вещества, получената утайка се разделя между оцетна киселина и вода и се промива с неутрален разтвор. След отдестилиране на разтворителя съединението се пречиства върху кизелгел с CH_2Cl_2 като отмиващо средство. След кристализиране из етанол се получава 4,6-дихлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин като бели кристали с т.т. 88-89°C.

ф/ Получен е Вилсмайеров реагент като 29 г леденоохладен сулфурилхлорид се прикапва към 15,7 г ДМФ. След това се прикапват още 27.3 г 1,2-етилендиокси-бензол. След края на прикапването реакционната смес се разбърква 1 час при 100°C. После разтворът се излива върху лед и образуваният сулфохлорид се екстрахира с CH_2Cl_2 . След отдестилиране на образуваната утайка се разтваря в ТХФ. Прибавя се 10 мл 25%-ен разтвор на NH_4OH и се разбърква още 0,5 часа. Образуваният 1,4-бензодиоксан-6-сулфонамид изкристализира из оцетен естер. Получават се бледожълти кристали. Сулфонамидът се превръща в K-сол чрез прибавянето на стехеометрично количество KOH.

г/ 917 мг 4,6-Дихлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин и 1,29 г 1,4-бензодиоксан-6-сулфонамид от пример 1ф/ се разтварят в 4 мл ДМСО. Реакцията приключва след 1 час при 100°C. Разтворителят се отдестилира и получената утайка се разделя между 1N HCl и оцетов естер. След изолиране на реакционните продукти полученият N-(6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил)-2-3-дихидро-1,4-бензодиоксан-6-сулфонамид изкристализира

из пропанол, т.т. 185-186°C.

ж/ 485 мг N-[6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-2,3-дихидро-1,4-бензодиоксан-6-сулфонамид се прибавят към разтвор на Na гликолат / 115 мг Na в 2 г етиленгликол/. Остава се да реагира 1 час при 100°C. След изолиране на продуктите от реакцията, се хроматографира на кизелгел с дихлорометан-диетилетер /в обеми 1:1 / като отмивач разтвор. Кристализира се из диизопропилетер и се получават бели кристали от N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-2,3-дихидро-1,4-бензодиоксан-6-сулфонамид с т.т. 180-181°C.

ПРИМЕР 2

а/ Разтвор от 100 мг 4-пиридилкарбоксилазид в 2 мл абсолютен толуен се държи 1 час при 100°C, при което се образува съответният изоцианат. Тогава се прибавят 100 мг N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид и се оставя 2 часа при тази температура да реагира. После реакционната смес се излива върху кизелгел и се елуира с оцетен естер. Полученият пиримидин-4-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфонамидо)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер изкристализира из CHCl_3 . Т.т. 230°C. /с разпадане/

Получаване на изходно съединение

б/ (1,3-Бензодиоксол-5-сулфонамид)-К се получава по метода, съгласно Пример 1, абзац ж/ от 1,3-бензодиоксол.

с/ 458 мг 4,6-Дихлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин и 574 мг (1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид)-К се преработват в N-[6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид, който представлява бели кристали /из MeOH / с т.т. 230°C.

д/ 470,3 мг съединение от 2с/ в Na-гликолат в етиленгликол се превръща в N-(5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид, като бели кристали с т.т. 164°C.

е/ 6,15 г изоникотинова киселина и 5,55 г триетиламин се разтварят в 50 мл ацетон. Към тази смес ^{охлаждана до -10°C} се прикапват 6 г етилов естер на хлормравчената киселина. След 2 часа при 0°C се прикапва разтвор от 5 г NaN₃ в 20 мл вода. След 1 час при стайна температура отделените вещества се отфилтрувам и изхвърлят. Разтворът се дестилира при стайна температура и получената утайка се екстрахира с дихлорометан. След сушене над MgSO₄ разтворителят се отдестилира и остатъчната течност се филтрува през кизелгел с дихлорометан като елуиращо средство. Получават се 4-пиридил-карбоксилазид като безцветна течност, която изкрystalизира при дълбоко охлаждане /-18 C/. IR: 2141, 2190 cm⁻¹ (N₃)

ПРИМЕР 3

а/ По аналогия с Пример 2 се получават от 100 г N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид и 100 мг 3-пиридил-карбоксилазид пиридин-3-карбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 114-115°C /с разлагане/

Получаване на изходното вещество

б/ 3-Пиридил-карбоксилазид се получава според ^{МЕТОДА} начина от пример 2, абзац с/ от никотинова киселина. IR: 2137, 2179 cm⁻¹ (N₃)

ПРИМЕР 4

а/ По аналогия с пример 2 от 250 мг N-(5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид и 225 мг 2-пиридил-карбоксилазид се получава

пиридин-2-карбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер с т.т. 206°C /с разлагане/.

Получаване на изходното съединение

б/ 2-Пиридил-карбоксилазид е получен по метода от пример 2, абзац е/ от пиколинова киселина.

ПРИМЕР 5

а/ По аналогия с пример 2 от 100 мг 4-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метоксиметил]-бензол-сулфонамид и 100 мг 3-пиридил-карбоксилазид се получава пиридин-3-карбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер. MS: m/e = 672,6 (M+H⁺)

Получаване на изходното съединение

б/ 16 г Метоксиацетонитрил и 11,45 г етанол се разтварят в 50 мл диетилетер. Разтворът се насища със суха солна киселина при 0°C. Разтворът се остава да стои 3 дни при стайна температура. След това разтворителят се отдестилира, при което настъпва изкрystalизиране на съединението. Т.т. 122°C /с разлагане/.

с/ 15,3 г Имидоестерхлорид от абзац б/ се разтварят в 25 мл метанол. 15,4 мл 6,5 N разтвор на амоняк в метанол се прибавят наведнъж, при което се образува утайка, която бързо се разтваря. Остава се разтворът да стои 24 часа при стайна температура. Тогава разтворителят се отдестилира, при което постепенно настъпва изкрystalизиране.

д/ По аналогия с пример 1, абзац д/ от 5,1 г метоксиметил-амидин-хидрохлорид и 11,2 г (2-хлоро-5-метокси-фенокси)-диметил-малонат се получава 2-метоксиметил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-4,6(1H,5H)-пиримидиндион като бял прах, MS: 312 (M)

е/ По аналогия с пример I, абзац е/ се получава 4,6-дихлоро-2-метоксиметил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин, т.т.105°C /из етанол/.

ф/ По аналогия с пример I, абзац г/ от дихлорида ,получен съгласно параграф е/ и от (4-трет-бутил-бензолсулфонамид)-К съединението 4-трет-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид, MS: 526 (M+N⁺).

г/ По аналогия с пример I, абзац ж/, от 0,3 г от съединението, получено съгласно пример 5, абзац ф/ се получава 4-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид, MS: 551 (M).

ПРИМЕР 6

По аналогия с пример 2 от 100 мг 4-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 100 мг 2-пиридилкарбоксил-азид се получава пиридин-2-карбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенил-сулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т.174-175°C/из етанол/.

ПРИМЕР 7

а/ По аналогия с пример 2 от 200 мг N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид и 165 мг 2-пиридил-карбоксил-азид се получава пиридин-2-карбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т.160-162°C.

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример I, абзац г/, от 700 мг 4,6-дихлоро-2-метоксиметил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин и 766 мг

(1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид)-К се получава N-[6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид, т.т. II4-II6^oC /из етанол/.
с/ По аналогия с пример I, абзац ж/, посоченото в предишния абзац съединение се превръща в N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метоксиметил/пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид.

ПРИМЕР 8

По аналогия с пример 2 от 125 мг N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид и 890 мг I-Метилпирол-2-карбоксилазид се получава I,3-бензодиоксол-5-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

I-Метил-пирол-2-карбоксилазид е получен от I-метил-пирол-2-карбоксилна киселина чрез метода, описан в пример 2е, като безцветна течност. IR: 2132 cm^{-1} (N_3)

ПРИМЕР 9

По аналогия с пример 2 от 95 мг 4-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 90 мг I,3-бензодиоксол-5-карбоксилазид се получава I,3-бензодиоксол-5-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер. MS: 671,4 (671) ($\text{M}+\text{H}^+$).

I,3-Бензодиоксол-5-карбоксилазид е получен от съответната карбоксилна киселина според метода, описан в пример 2е/.

IR: 2144 cm^{-1} (N_3)

ПРИМЕР 10

а/ По аналогия с пример 2 от 100 мг N-[5-(2-хлоро-5-метокси

-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-(2-метоксиетил)-пиримидин-4-ил -I,3-бензодиксола-5-сулфонамид и 80 мг 2-пиридил-карбок-силазид се получава пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодие оксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2-метоксиетил)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, т.т. 156°C /из етанол/.

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 5, абзац б/, от метоксипропионитрил, HCl и етанол се получава метоксиетил-имидаетиллов естер-хидро-хлорид, MS: 116 (M-CH₃).

с/ По аналогия с пример 5, абзац с/, се получава метокси-етил-амидин-хидрохлорид.

д/ По аналогия с пример I, абзац д/ от 4,16 г амидин-хидро-хлорид, съгласно пример, абзац Ioc/, и 8,66 г (2-хлоро-5-ме-токси-фенокси)-диметил-малонат се получава (2-хлоро-5-метокси)-2-метоксиетил-4,6(1H,5H)-пиримидиндион, MS: 326 (M).

е/ Според метода за получаване от пример I, абзац е/, пиримидиндион се превръща в 4,6-дихлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метоксиетил-пиримидин, т.т. 66,5-67,5°C /из етанол/

ф/ От 727 мг дихлорида от Ioe/ и 718 мг (1,3-бензодиксол-5-сулфонамид)-K се получава N-[6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси фенокси)-2-(2-метокси-етил)-пиримидин-4-ил]-I,3-бензодиксол-5-сулфонамид, т.т. 154-155°C /из метанол/.

г/ По аналогия с пример I, абзац ж/ съединението, получено по описания в параграф Iof/ начин се превръща в N-[5-(2-хло-ро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-(2-метокси-етил)-пиримидин-4-ил]-I,3-бензодиксол-5-сулфонамид, т.т. 135-136°C /из диетилетер/.

ПРИМЕР 11

По аналогия с пример 2 от 100 мг 4-трет-бутил-N-[2-хлоро-

5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 122 мг тиофен-3-карбоксилазид се получава тиофен-3-ил-карбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 633,2 (M+H⁺).

Тиофен-3-карбоксилазид се получава от тиофен-3-карбоксилна киселина съгласно начина, описан в пример 2, абзац е/, като безцветна течност, която кристализира при дълбоко замразяване /-18°C/, IR: 2139, 2273 cm⁻¹ (N₃).

ПРИМЕР 12

По аналогия с пример 2 от 100 мг N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиксол-5-сулфонамид и 122 мг тиофен-3-карбоксилазид се получава тиофен-3-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 621,2 (M+H⁺).

ПРИМЕР 13

а/ По аналогия с пример 2 от 100 мг N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метилсулфанил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиксол-5-сулфонамид и 82 мг 2-пиридилкарбоксилазид се получава пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиксол-5-сулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метилсулфанил-пиримидин-4-илокси]-етил естер, бели кристали с т.т. 173-174°C /из етанол/.

б/ Разтвор от 230 мг Na-метилат в 15 мл метанол, 1,45 г (2-хлоро-5-метокси-фенокси)-диметилмалонат и 381 мг тиокарбамаид се кипи на обратен хладник 5 часа. След това разтворителят се отдестилира и получената утайка се разтваря в 10 мл вода. Към този разтвор се прибавят 630 мг диметилсулфат и се разбърква 2 часа при стайна температура. Тогава се прибавят 300 мг

оцетна киселина, при което се утаява образуваният 5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-4,6-дихидрокси-2-метилсулфанил-пиримидин, MS: 314 (M).

с/ Този 4,6-дихидрокси-пиримидин по аналогия с пример Ie/ се превръща в съответното 4,6-дихлоро-съединение. Т.т. II3-II4°C.

д/ По аналогия с пример I, абзац г/ от 500 мг от дихлоро-съединението и 547 мг (I,3-бензодиоксол-5-сулфонамид)-K се получава N-[6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-2-метилсулфанил-пиримидин-4-ил]-I,3-бензодиоксол-5-сулфонамид, т.т. II0-II2°C /из етанол/.

е/ По аналогия с пример I, абзац ж/ от 350 мг от съединението според параграф I3д/ и натриев гликолат в етиленгликол се получава N-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метилсулфанил-пиримидин-4-ил]-I,3-бензодиоксол-5-сулфонамид, MS: 542 (M)

ПРИМЕР I4

По аналогия с пример 2 от 90 мг N-[(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-I,3-бензодиоксол-5-сулфонамид и 89 мг тиофен-3-карбоксил-азид се получава тиофен-3-илкарбамоил 2-[6-(I,3-бензодиоксол-5-илсулфонил-амино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-2-метоксиметил-пиримидин-4-илокси]-етил-ов естер, MS: 665,1 (M+H⁺).

ПРИМЕР I5

а/ По аналогия с пример 2 от I50 мг N-[(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-I,3-бензодиоксол-5-сулфонамид и I39 мг тиофен-2-карбоксил-азид се получава тиофен-2-илкарбамоил 2-[6-(I,3-бензодиоксол-5-илсулфонил-амино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-етил-ов естер, MS: 621,3 (M+H⁺) ,Т.т. I75°C/ с разлагане/

б/ Тиофен-2-карбоксил-азид се получава по метода, описан в

пример 2, абзац е/, от тиофен-2-карбоксилна киселина.

ПРИМЕР 16

По аналогия с пример 2 от 125 мг N-[(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-(метоксиетил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиксол-5-сулфонамид и 103 мг тиофен-3-карбоксилазид се получава тиофен-3-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-етил)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 679,3(M+N⁺)

ПРИМЕР 17

а/ По аналогия с пример 2 от 200 мг N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиксол-5-сулфонамид и 195 мг 2-пиридил-карбоксилазид се получава пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 217-218°C /из етанол/.

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 5, абзац б/ от 4-метокси-фенилцианид метанол и HCl се получава 4-метоксифенил-метилимидоестер-хидрохлорид, MS: 165 (M).

с/ При използване на амоняк това съединение се превръща в 4-метокси-фениламидин-хидрохлорид, MS: 150 (M).

д/ По аналогия с пример 1, абзац д/, от 7,63 г (2-метокси-фенокси)-диметилмалонат и 5,6 г (4-метокси-фенил)-амидин-хидрохлорид се получава 2-(4-метоксифенил)-5-(4-метокси-фенокси)-4,6(1H,5H)-пиримидиндион, MS: 340 (M).

е/ По аналогия с пример 1, абзац с/ се получава 4,6-дихлоро-2-(4-метокси-фенил)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин, т.т. 113-114°C /из етанол/.

ф/ По аналогия с пример I, абзац г/, от 755 мг от съединението, получено в параграф I7e/ и 765 мг (1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид)-К се получава N -[6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид. Т.Т. 187-188°C /из етанол/.

г/ Аналогично на пример I, абзац ж/ от 542 мг от съединението, получено в параграф I7ф/ и натриев-мликонат се получава N -[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид MS:567(M).

ПРИМЕР 18

а/ Аналогично на пример 2 от 200 мг N -[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид и 165 мг 2-пиридил-карбоксилазид се получава пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, т.т. 187°C /из етанол/

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример I, абзац г/, от 1,4 г 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин и 1,9 г (1,3-бензодиоксол)-5-сулфонамид)-К се получава N -[6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид, т.т. 185-186°C.

с/ Аналогично на пример I, абзац ж/ от 1,5 г от съединението, получено в параграф I8б/ и натриев гликолат се получава N -[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид, т.т. 159,5-160°C.

ПРИМЕР 19

а/ По аналогия от пример 2 от 125 мг N -[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензо-

диоксол-5-сулфонамид и 75 мг 2-пиридил-карбоксилазид се получава пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сулфониламино)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 612,3(M+N⁺) Т.т. 212°C/с разпадане/

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример I, абзац г/. от 1,2 г 4,6-дихлоро-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин и 1,45 г (1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид)-К се получава N-[6-хлоро-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид, т.т. 167-168°C.

с/ Аналогично на пример I, абзац ж/ от 0,31 г от съединението, получено в параграф I96/ се получава N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид. Т.т. 182°C /из етилестер/.

ПРИМЕР 20

а/ По аналогия с пример I, абзац а/ от 0,044 мл 3-флуоро-фенилизотиоцианат и 100 мг р-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид се получава 3-флуоро-фенилкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 644 (M).

Получаване на изходното съединение

б/ Аналогично на пример Iг/, от 4 г 4,6-дихлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин от пример Iе/, и 7,1 г (4-трет-бутил-бензолсулфонамид)-К се получава р-трет-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид. Т.т. 152-153°C.

с/ Аналогично на пример Iж/, от 2,55 г хлорид, получен по метода, описан в пример 20б/ и от 0,85 г натрий в 30 мл етиленгликол се получава р-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-

фенокси -6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил бензолсульфонамид
Т.т. 140°C.

ПРИМЕР 21

Аналогично на пример I, абзац а/ от 0,044 мл 2-флуорофенилизоцианат и 100 мг р-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси фенокси)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил] бензолсульфонамид се получава 2-флуорофенилкарбамоил 2-[(6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси)-пиримидин-4-илокси)]-етиллов естер, MS: 644 (M).

ПРИМЕР 22

Аналогично на пример I, абзац а/ от 0,042 мл фенилизоцианат и 100 мг р-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси фенокси)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил] бензолсульфонамид се получава фенилкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси) пиримидин-4-илокси] етилов естер, MS: 627,4 (M+N).

ПРИМЕР 23

Аналогично на пример I, абзац а/ от 60 мг 4-хлоро-фенилизоцианат и 100 мг р-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси фенокси)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил] бензолсульфонамид се получава 4-хлоро-фенилкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфаноиламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] етилов естер, MS: 661,3 (M+N).

ПРИМЕР 24

По аналогия с пример I, абзац а/ от 50 мг 3-метокси фенилизоцианат и 100 мг р-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси фенокси)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил] бензолсульфонамид се получава 3-метоксифенилкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] етилов естер, MS: 657,3 (M+N).

ПРИМЕР 25

Аналогично на пример 1, абзац а/ от 0,056 мл 4-трифлуорометилфенилизотиоцианат и 100 мг р-трет-бутил-п-[5-(2-хлоро-5-метоксифеноксид)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]бензолсулфонамид се получава 4-трифлуорометил-фенилкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 695,3 (M+N).

ПРИМЕР 26

По аналогия с пример 1, абзац а/ от 69 мг 2-карбоксиметилфенилизотиоцианат и 100 мг р-трет-бутил-п-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]бензолсулфонамид се получава 2-[2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино-бензоена киселина-метил естер, MS: 685,3 (M+N).

ПРИМЕР 27

По аналогия с пример 1, параграф а/ от 0,05 мл 3-метилфенилизотиоцианат и 100 мг р-трет-бутил-п-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]бензолсулфонамид се получава 3-толил-карбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 640 (M)

ПРИМЕР 28

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 58 мг 2-пиридилкарбоксилазид и 100 мг р-трет-бутил-п-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 628,4 (M+N)

ПРИМЕР 29

Аналогично на пример 2, параграф а/ от 59 мг 2-пиразин-

карбоксилазид и 100 мг р-трет-бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси- ϕ енокси)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]бензолсульфонамид се получава пиразин-2-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутилфенил-сулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси- ϕ енокси)-пиримидин-2-ил-окси]-етиллов естер, MS: 408 ($M-C_5H_4N_3O_3SCl$).

ПРИМЕР 30

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 58 мг 3-пиридил-карбоксилазид и 100 мг р-трет-бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси- ϕ енокси)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]бензолсульфонамид се получава пиридин-3-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутилфенил-сулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси- ϕ енокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 628,4 ($M+H$).

ПРИМЕР 31

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 58 мг 4-пиридил-карбоксилазид и 100 мг р-трет-бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси- ϕ енокси)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]бензолсульфонамид се получава пиридин-4-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутилфенил-сулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси- ϕ енокси)-пиримидин-4-илокси]етиллов естер.

ПРИМЕР 32

По аналогия с пример 1, параграф а/ от 0,052 мл 2-метокси- ϕ енилизотиоцианат и 100 мг р-трет-бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси- ϕ енокси)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]бензолсульфонамид се получава 2-метокси- ϕ еноксикарбамоил 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси- ϕ енокси)-пиримидин-4-илокси]етиллов естер, MS: 656 (M)

ПРИМЕР 33

Аналогично на пример 2, параграф а, от 2-ацетокси- ϕ енил-карбоксилазид и 100 мг р-трет-бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси- ϕ енокси)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]бензолсульфонамид

се получава ацетил 2-(2-[6-трет-бутил-фенилсулфониламино]-5-(2-хлоро-5-метокси)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино - фенилов естер, MS: 642 (M-C₂H₂O).

ПРИМЕР 34

90 мг от съединението, получено в пример 33 се разтварят в 5 мл етанол, прибавя се 1 мл 6N HCl и се загрява 6 часа на обратен хладник. След това разтворителят се отделя, суровият продукт се разделя между ацетилов естер и вода. Органичната фаза се суши, разтворителят се отстранява чрез ротационен изпарител и получената утайка се хроматографира на кизелгел с CH₂Cl₂/ ацетилов естер /6:1/ като елуиращо средство. При това се получава 2-хидрокси-фенилкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 428 (M-C₇H₅NO₄SCl).

ПРИМЕР 35

Аналогично на пример I, параграф а/, от 0,048 мл бензил-изоцианата и 100 мл р-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метоксифеноксид)-6-(2-хидроксиетоксид)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид се получава бензилкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси] етилов естер, MS: 641 (M+H).

ПРИМЕР 36

Аналогично на пример I, параграф а/, от 0,038 мл изопропилизоцианат и 100 мл р-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-хидроксиетоксид)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид се получава изопропилкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламинид)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси] етилов естер, MS: 592 (M)

ПРИМЕР 37

Аналогично на пример I, параграф а/, от 0,025 мл етилизо-

цианат и 75 мг р-трет-бутил- \bar{N} -[5-(2-хлоро-5-метоксифенокс)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид се получава етилкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфонамино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокс)-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, MS: 579 (M)

ПРИМЕР 38

100 мг от съединението, получено в пример 28, се разтварят в 15 мл CH_2Cl_2 , смесва се с 60 мг 3-хлоропербензоена киселина и след това се загрява на обратен хладник 12 часа. После реакционната смес се изпишва във вода и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се суши и се отделя на ротационен изпарител. Остатъкът се хроматографира на кieselгел с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /20:1/ като елуиращо средство. Така се получава $\bar{4}$ -окси-пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфонамино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокс)-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, MS: 644,4 (M+N).

ПРИМЕР 39

По аналогия с пример 38 от 60 мг от съединението, получено в пример 31, и 33 мг 3-хлоропербензоена киселина се получава $\bar{4}$ -окси-пиридин-4-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфонамино)-5-(2-хлоро-5-метоксифенокс)-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, MS: 644,5 (M+N).

ПРИМЕР 40

Чрез алкилиране на съединението, получено в пример $\bar{4}$, параграф а, с метилиодид се получава 3-[2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокс)-6-(2,3-дихидро-1,4-бензодоксин-6-илсулфонамино)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино]- $\bar{4}$ -метил-пиридиниев йодид.

ПРИМЕР 41

Чрез депротониране на съединението, получено в пример 40

с натриев метилат като база се получава N-[5-(2-хлоро-5-метоксифенокси)-6-(2-метил-пиридин-8-илиокарбамоилокси)-етокси-пиримидин-4-ил] 1,3-бизодиксол-5-сулфонамид.

ПРИМЕР 42

Аналогично на пример I, параграф а, от 0,05 мл фенилизотиоцианат и 100 мг р-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид /виж патент EP -A-526708/ се получава фенил-карбамоилокси 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 593,4 (M+N)

ПРИМЕР 43

Аналогично на пример 2, параграф а, от 62 мг 2-пиридил-карбоксилазид и 100 мг р-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетоксам)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 594,5 (M+N)

ПРИМЕР 44

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 62 мг 4-пиридил-карбоксилазид и 100 мг р-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид се получава пиридин-4-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 594,5 (M+N).

ПРИМЕР 45

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 84 мг хиналдин-киселиненазид и 100 мг р-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид се получава хинолин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 644,3 (M+N)

ПРИМЕР 46

По аналогия с пример I, параграф а/, от 0,062 мл (R)-1-фенил-этилизотиоцианат и 100 мг р-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид се получава (R)-1-фенил-етилкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 621 (M+N).

ПРИМЕР 47

Аналогично на пример I, параграф а/, от 0,05 мл циклохексизотиоцианат и 100 мг р-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид се получава циклохексилкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 599,4 (M+N).

ПРИМЕР 48

Аналогично на пример I, параграф а/, от 0,24 мл изотиоцианатоацетилетил естер и 500 мг р-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид се получава 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино-ацетилетил естер, MS: 603,5 (M+N).

ПРИМЕР 49

410 мг [2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино]-ацетилетил естер в 20 мл етанол се прибавят към 1,36 мл 1N NaOH и получената реакционна смес се загрява 2 часа на 60°C. След това се прибавят още 1,36 мл 1N HCl и се редуцира на ротационен изпарител. Остатъкът се хроматографира на кизелгел с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /10:1/ като елуиращо средство. Така се получават 300 мг 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-

фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино]-оцетна киселина, MS: 573,3 (M+N).

ПРИМЕР 50

100 мг [2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] етоксикарбониламино]-ацетилетилов естер се разтварят в 3 мл етанол, смесват се с 3 мл ТХФ и накрая се прибавят 36 мг CaCl_2 и 25 мг NaBH_4 при стайна температура. Сместа се разбърква 2 часа при стайна температура редуцира се ротационен изпарител и остатъкът се разделя между раздърена лимонена киселина и ацетилов естер. Органичната фаза се суши, разтворителят се отделя и остатъкът се хроматографира на кизелгел с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /20:1/ като елуиращо средство. Така се получават 78 мг 2-хидрокси-етилкарбаминава киселина-2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 561 (M+N).

ПРИМЕР 51

Аналогичео на пример I, параграф а/, от 0,15 мл морфолин-4-карбонилхлорид и 200 мг р-трет-бутил-п-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид, чрез прибавяна на 154 мг диметиламинопиридин, като сместа се оставя да реагира 12 часа, се получава морфолин-4-карбоксилна киселина на 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, 578,4 (M+N).

ПРИМЕР 52

100 мг 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино-оцетна киселина в 15 мл CH_2Cl_2 се смесват с 0,015 мл морфолин 22 мг диметиламинопиридин, 33 мг п-етил-п⁺(3-диметиламино-пропил)-карбодимид-хидрохлорид и сместа се разбърква цяла нощ при стайна температура. След това се редуцира на ротационен изпарител, остатъкът се разделя между ацетилов естер и

вода. След сушене на органичната фаза, разтворителят се отделя на ротационен изпарител и остатъкът се хроматографира на кiesel-гел със смес от $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ в съотношение /40:1/ като елуиращо средство. Така се получават 80 мг 2-морфолин-4-ил-2-оксо-етилкарбамина киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 578,4 (M+N).

ПРИМЕР 53

Аналогично на пример 52 от 100 мг 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] етоксикарбониламино-оцетна киселина и 0,014 мл пиролдин се получава 2-оксо-2-пиролдин-1-ил-етилкарбамина киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] етилов естер, MS: 628,5 (M+N).

ПРИМЕР 54

Аналогично на пример 52 от 100 мг 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] етоксикарбониламино-оцетна киселина и 0,016 мл анилин се получава фенилкарбамоил-метилкарбамина киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 650,5 (M+N).

ПРИМЕР 55

Аналогично на пример I, параграф а/, от 100 мг р-трет-бутил-пиримидин-4-ил-2-оксо-етилкарбамина киселина 2-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(п-метокси-фенокси)-4-пиримидинил] бензолсулфонамид и 78 мг етил-2-изоцианато-4-метилвалерат се получава 2-[2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино]-4-метилпентаноилетил естер, MS: 659 (M+N).

ПРИМЕР 56

Чрез алкилиране на пиридин-4-илкарбамина киселина 2-[6-

(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] этилов естер с метилйодид се получава 4-{2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино}-1-метил-пиридиниев йодид.

ПРИМЕР 57

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 3-фурилизотиоцианат и N-[5-(2-хлоро-5-метоксифенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид се получава фуран-3-илкарбаминова киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер.

ПРИМЕР 58

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 2-пиридил-карбонилсид и 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-2-изопропил-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-ил] бензолсулфонамид /виж патент EP A-526708/ се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-2-изопропил-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 119-120°C.

ПРИМЕР 59

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 4-пиридилкарбонилсид и полученото съединение в пример 58 се получава пиридин-4-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-2-изопропил-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер.

ПРИМЕР 60

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 2-пиридилкарбонилсид и p-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(o-метокси-фенокси)-2-пропил-4-пиримидинил] бензолсулфонамид /виж EP-A-526708/ се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-

трет-бутил-фенилсулфониламино) -5-(2-метоксифенокси) -2-пропил-пиримидин-4-илокси] -етиллов естер, т.т. 147-149°С.

ПРИМЕР 61

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 4-пиридилкарбоксил-азид и от изходното съединение в пример 60 се получава пиридин-4-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино) -5-(2-метокси-фенокси) -2-пропил-пиримидин-4-илокси] -етилловестер.

ПРИМЕР 62

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 2-пиридилкарбоксил-азид и р-трет-бутил-N-[2-трет-бутил-6-(2-хидроксиетокси) -5-(о-метоксифенокси -4-пиримидинил) бензолсулфонамид /EP-A-526708/ се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[2-трет-бутил-6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино) -5-(2-метокси-фенокси) -пиримидин-4-илокси] -етиллов естер.

ПРИМЕР 63

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 4-пиридилкарбоксил-азид и изходното съединение от пример 62 се получава пиридин-4-илкарбаминова киселина 2-[2-трет-бутил-6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино) -5-(2-метокси-фенокси) -пиримидин-4-илокси] -етиллов естер.

ПРИМЕР 64

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 2-пиридилкарбоксил-азид и 4-трет-бутил-N-[2-циклопропил-6-(2-хидроксиетокси) -5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил] бензолсулфонамид /от EP-A- 526708/ се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино) -2-циклопропил-5-(2-метокси-фенокси) -пиримидин-4-илокси] -етиллов естер.

ПРИМЕР 65

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 4-пиридилкарбоксил-азид и изходното съединение от пример 64 се получава

пиридин-4-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенил-сулфониламино)-2-циклопропил-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилов естер.

ПРИМЕР 66

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 2-пиридилкарбоксилазид и 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(тиофен-2-ил)-пиримидин-4-ил] бензолсулфонамид /патент EP-A-526708/ се получава пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-тиофен-2-ил-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, т.т. 175-180°C.

ПРИМЕР 67

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 4-пиридилкарбоксилазид и изходното съединение от пример 66 се получава пиридин-4-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-тиофен-2-ил-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, т.т. 188-192°C.

ПРИМЕР 68

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 2-пиридилкарбоксил азид и p-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(o-метокси фенокси)-2-метил-4-пиримидинил] бензолсулфонамид /патент EP-A 526708/ се получава пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, т.т. 169-170°C.

ПРИМЕР 69

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 4-пиридилкарбоксил азид и изходното съединение от пример 68 се получава пиридин-4-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, т.т. 155-158°C.

Получаване на натриевата сол

б/ 414 мг от гореспоменатото съединение се разтварят в диоксан. След това се прибавя стехиометрично количество на смес от натриевметилат в 2 мл метанол, при което изпада съответната натриева сол. Получената сол се отнучва и внимателно се суши при 60°C.

изчислено: C 57,14 H 4,65 N 14,13 S 4,62

намерено: C 56,85 H 4,85 N 13,94 S 4,60

ПРИМЕР 70

а/ Аналогично на пример 2, параграф а/, от 2-пиридилкарбок-
силен азид и 4-трет-бутил-п-6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-меток-
си-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил бензолсулфонамид /виж патент
EP-A-526708/ се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-
6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-
2,2'-бипиримидин-4-илокси -етиллов естер, т.т.203-204 С.

Получаване на хидрохлорида

с/ 414 мг от съединението, получено в пример 70а, се
разтварят в абсолютен диоксан и се смесват с разтвор от изли-
шек на хлороводород в абсолютен диоксан. При това се образува
аморфна утайка, която се отфилтрува, и се суши до постоянно
тегло при 30°C на вакуум съ водна струя.

ПРИМЕР 71

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 4-пиридилкарбок-
силен азид и изходното съединение, получено в пример 70, па-
раграф а/, се получава пиридин-4-илкарбаминова киселина 2-
6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-
2,2'-бипиримидин-4-илокси -етиллов естер, т.т.138-141°C.

ПРИМЕР 72

а/ Аналогично с пример 2, параграф а/, от 2-пиридинкарбок-
силен азид и 4-трет-бутил-п-6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-ме-
токси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил -бензолсул-
фонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина-2-6-
(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-
(морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси -етиллов естер, MS: 679,3
(M+N); IR: 1735 (C=O, карбамат).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 1, параграф б/, от (2-метокси-фе-
нокси)-малонилдиметиллов естер /EP-A-526708/ и морфолин-

формамидин се получава 5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил)-4,6(1Н,5Н)-пиримидиндион. Последният реагира с POCl_3 до получаването на 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин, който с (4-трет-бутилбензолсулфонамид)-II дава 4-трет-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-метоксифенокси)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид, и на края с натриев етиленгликолат се получава 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил)-бензолсулфонамид.

ПРИМЕР 73

По аналогия с пример 2, параграф а/, от 4-пиридилкарбоксилен азид и 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-бензолсулфонамид се получава пиридин-4-илкарбаминова киселина 2-[6-(2-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-етил естер. MS: 679,5 (M+N); IR: 1739 (квг, карбамат).

ПРИМЕР 74

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 3-пиридилкарбоксилен азид и 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-бензолсулфонамид се получава пиридин-3-илкарбаминова киселина 2-[6-(2-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-етил естер. MS: 679,7 (M+N); IR: 1735 (квг, карбамат).

ПРИМЕР 75

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 2-фуранкарбоксилен азид и 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-бензолсулфонамид се получава фуран-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-

фенилсулфониламино -5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси] -етилов естер, MS: 668,2 (M+N); IR: 1718 (KBr,

ПРИМЕР 76

Аналогично на пример 2, параграф а/, от 3-метил-изоксазол-5-илкарбоксил азид и 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид се получава 3-метил-изоксазол-5-ил-карбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенил-сулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси] -етилов естер, т.т. 103-107°C.

Заместеният карбоксил азид се получава от 3-метил-изоксазол-5-ил-карбоксилна киселина / Tetrahedron Letters, 327, 1967) и NaN_3 по аналогия с пример 2, параграф е/.

ПРИМЕР 77

а/ Аналогично с пример 2, параграф а/, от 2-пиридилкарбоксил азид и 4-циклопропил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-циклопропил-фенил-сулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси] -етилов естер, MS: 656 (M+N); IR: 1732 /карбамат/.

Получаване на изходното съединение

б/ 4-Циклопропиланилин / Bull. Soc. Chim. Belg., 1975, 84, 1197) се диазотира и реагира с $\text{SO}_2/\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ / 3 часа при стайна температура/ до съответния 4-циклопропилбензолсулфонилхлорид. След аминолиза с амониевхидроксид се получава съответният 4-циклопропилбензолсулфонамид, т.т. 158-168°C, който на края се превръща в калиевата сол с KOH, разтворена в етанол.

От (4-циклопропилбензолсулфонамид)-K и 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин /виж EP-A-526708/ се получа-

4-циклопропил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-(пиримидин-2-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид, който накрая се смесва с натриев етиленгликолат.

ПРИМЕР 78

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/, от 2-пиридилкарбонил-амида и 4-метилсулфанил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид се получава пиримидин-2-илкарбамина киселина 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метилсулфанил-фенилсулфонил-амино)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 175-178°C.

Получаване на изходното съединение

б/ Аналогично на пример I, параграф г/, от (p-метилтиобензолсулфонамид)-K и 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин се получава 4-метилсулфанил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-(пиримидин-2-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид, който с натриев етиленгликолат дава 4-метилсулфонил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид. т.т. 194-195°C.

ПРИМЕР 79

Аналогично с пример 2, параграф а/, от 4-метилсулфанил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(пиримидин-2-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 3-метил-изоксазол-5-ил-карбонил-амида се получава 3-метил-изоксазол-5-илкарбамина киселина 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метилсулфанил-фенилсулфонил-амино)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 187-189°C.

ПРИМЕР 80

а/ Аналогично на пример 2, параграф а/, от 2-пиридил-карбонил-амида и 4-винил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид се получава пиримидин-2-илкарбамина киселина 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-винил-

фенилсулфоамино)-2,2'-бипиридин-4-илокси -етил естер,
т.т. 166-173°C.

Изходното съединение се получава чрез превръщане на (р-винил-бензолсулфоамид)-К и 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиридин в 4-винил- [6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси-2-пиримидин-2-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфоамид и това съединение реагира с натриев етиленгликолат, т.т. 182-184°C.

ПРИМЕР 81

а/ Аналогично на пример 2, параграф а/, от 4-трет-бутил-*N*-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-хлоро-5-метоксибензил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфоамид и 3-метил-изоксазол-5-ил-карбоксилазид се получава 3-метил-изоксазол-5-ил-карбамино-ва киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфоамино)-5-(2-хлоро-5-метокси-бензил)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-етил естер. MS: 715,5 (M)

Изходното съединение е синтезирано по следния метод:

б/ 4-Хлоро-*m*-крезол се метилира с диметилсулфат до 1-хлоро-4-метокси-2-метилбензол. Последният с *N*-бромосукцинимид се превръща в 2-бромо-метил-1-хлоро-4-метоксибензол. Последващо алкилиране с диетилмалонат дава (2-хлоро-5-метокси-бензил)-малонилдиетил естер. Този естер, по аналогия с пример I, параграф д/, с морфолин-формамидин кондензира до 5-(2-хлоро-5-метокси-бензил)-2-(морфолин-4-ил)-4,6(1*H*,5*H*)-пиримидиндион. Следва хлориране с POCl₃, аналогично на пример Iе/, което дава 4,6-дихлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-бензил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин, който по-нататък с (4-трет-бутилбензолсулфоамид)-К, аналогично на пример Iг/, се превръща в 4-трет-бутил-*N*-[6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-бензил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфоамид. Следващо превръщане, аналогично на пример Iж/, с натриев етиленгликолат дава накрая

4-трет-бутил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-хлоро-5-метоксибензил)-2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид, т.т. 159-162°C.

ПРИМЕР 82

0,1 г 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 0,1 г 2-пиридилкарбоксилен азид се поставят в 20 мл толуен и се разбъркват 3 часа при 110°C, и се редуцира обема. Остатъкът се разделя между вода и хлороформ, органичната фаза се суши и отново се редуцира по обем. Остатъкът се пречиства върху кизелгел с хлороформ и прекристализира из смес от хлороформ-етер. Получават се 0,09 г пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 193°C,

Изходното вещество се получава по следния начин:

а/ Към разтвор на натриевметилат от 40 мл MeOH и 0,54 г натрий се прибавят 0,86 г формаминацетат и 2 г (2-метокси-фенилсулфанил)-малонилдиметил естер / J.Org.Chem., 55, 33-38 (1990) /. Реакционната смес се разбърква 4 часа при 80°C и се редуцира обемът ѝ. Остатъкът се разделя между толуен и вода, и водната фаза се нагласява на pH 3. Получената утайка се отнучва, промива се с етер и се суши. Получават се 0,4 г 6-хидрокси-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-3,4-дихидро-пиримидин-4-он, т.т. 291°C.

б/ 0,35 г 6-хидрокси-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-3,4-дихидро-пиримидин-4-он в 10 мл диоксан се смесва с 0,7 мл

и 0,65 мл POCl₃. Получената оранжева реакционна смес се разбърква 20 часа при 80°C, след това неизразходваният реагент и диоксанът се отдестилират. Остатъкът се смесва с дихлорометан и се промива с вода, наситен NaHCO₃ и отново с вода. Органичната фаза се суши, редуцира по обем и остатъкът се пречис-

тва върху кизелгел с дихлорометан. Получават се 0,27 г 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-пиримидин, т.т. 103°C.

с/ 0,24 г 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-пиримидин и 0,415 г (p-ф-трет-бутил-сулфонамид) калиум в 5 мл сух диметилсулфоксид се нагреват под аргон 1 час при 120°C. След това към реакционната смес се прибавят 50 мл вода и се нагласява до рН 1. Получената утайка се отнучва, промива се с вода, и се разделя с ацетилестер и вода. Органичната фаза се суши, разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства чрез кизелгел с дихлорометан и хлороформ. Получават се 0,26 г 4-трет-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид. Т.т. 186°C.

д/ Към разтвор на натриев гликолат от 0,025 г натрий и 0,326 г етиленгликол се прибавят 0,1 г 4-трет-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид. Реакционната смес се разбърква под аргон 2 часа при 60°C, и се разделя между 1N солна киселина и ацетилов естер. Органичната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и разтворителят се отдестилира. Остатъкът се хроматографира върху кизелгел с хлороформ. Получават се 0,077 г 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид като пiana. MS: 489 (M)

ПРИМЕР 83

По аналогия с пример 82 от 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид се получава пиридин-3-илкарбаминова киселина 2-[6-трет-бутил-фенилсулфониламино]-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 115°C.

Изходното съединение се получава по следния начин:

а/ По аналогия с пример 82, параграф а/, от (2-метокси-фенил

сулфанил—малонометилметил естер и 2-амидинпиримидин се получава 6-хидрокси-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-3,4-дихидро-2,2'-бипиримидин-4-он като масло, което аналогично на пример 82, параграф а, реагира с POCl_3 . Получава се 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2,2'-дипиримидин, който аналогично с пример 82, параграф с/, реагира с (p-т-бутил-бензолсулфонамид)-К. Получава се 4-трет-бутил-н-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид, който аналогично на пример 82, параграф д/, с натриев гликолат се превръща в 4-трет-бутил-н-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид.

ПРИМЕР 84

а/ Аналогично с пример 82 от 4-трет-бутил-н-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфониламид и 2-пиридилкарбоксилазид се получава пиридин-4-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 157°C.

б/ Горепосоченият субституиран сулфонамид е получен съгласно метод за синтез, описан в пример 82 а-д/, при което формамидинацетатът от параграф а/, е заместен с ацетамидинхидрохлорид.

ПРИМЕР 85

а/ По аналогия с пример 2, параграф а, от p-трет-бутил-н-[5-(2-бромо-5-метоксифенокс)-6-(2-хидрокси-етокси)-4-пиримидинил]-бензолсулфонамид и 2-пиридилкарбоксилазид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(2-бромо-5-метокси-фенокс)-6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-пиримидин-4-илокси]-етил естер.

Получаване на изходното съединение

б/ Чрез бромиране на 4,6-дихлоро-5-(3-метоксифенокс)-пиримидин с n-бромосукцинимид в смес от оцетна киселина/ацетанхидрид

при 100°C се получава 4,6-дихлоро-5-(2-бромо-5-метоксифеноксипиримидин, който с р-трет-бензолсулфонамид-К дава $\text{N} \left[5-(2\text{-бромо-5-метоксифеноксипиримидин-4-ил})-4\text{-трет-бутил} \right]$ -бензолсулфонамид и който с Na-етиленгликолат дава р-трет-бутил-N-[5-(2-бромо-5-метоксифеноксипиримидин-4-ил)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]-бензолсулфонамид.

ПРИМЕР 86

а/ Аналогично на пример 2, параграф а/, от р-трет-бутил-N-[5-(3,4-диметоксифеноксипиримидин-4-ил)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]-бензолсулфонамид се получава пиридин-4-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3,4-диметоксифеноксипиримидин-4-илокси)]-етил естер.

Получаване на изходното съединение

б/ Чрез кондензиране на 2-(3,4-диметоксифеноксипропан-1,3-дионкарбоксилна киселина с формамиднацетат се получава 5-(3,4-диметоксифеноксипиримидин-4,6-диол, който с POCl_3 дава 4,6-дихлоро-5-(3,4-диметоксифеноксипиримидин, който с р-трет-бутилбензолсулфонамид-К дава 4-трет-бутил-N-[6-хлоро-5-(3,4-диметоксифеноксипиримидин-4-ил)]-бензолсулфонамид, и който накрая с Na-етиленгликолат дава р-трет-бутил-N-[5-(3,4-диметоксифеноксипиримидин-4-ил)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]-бензолсулфонамид.

ПРИМЕР 87

Аналогично с пример 2, параграф а/, от 2-пиридил-карбоксилна ^{азид} и 4-трет-бутил-N-[5-(3,4-диметоксифеноксипиримидин-4-ил)-6-(2-хидроксиетокси)-4-пиримидинил]-бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3,4-диметоксифеноксипиримидин-4-илокси)]-етил естер, MS: 624,2 (M+H)

ПРИМЕР 88

а/ Аналогично с пример 2, параграф а/, от 2-пиридил-карбок-
силазид и 3,4-диметокси-п-[5-(2-хлоро-5-метоксифенокси)-6-(2-
хидроксиетокси)-4-пиримидинил]-бензолсулфонамид се получава
пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенок-
си)-6-(3,4-диметокси-фенилсулфоиламино)-пиримидин-4-илокси]-
етиллов естер, MS: 632,5 (M+N)

б/ Изходното съединение се получава съответно от съединението
от пример Ie, аналог на метода за получаване от пример Iг/ и
Iж/ с(3,4-диметоксибензолсулфонамид)K като компонент, MS:
412 (M-SO₂Cl).

ПРИМЕР 89

а/ По аналогия с пример I, параграф а, от фенилизоцианат
и оцетна киселина 2-[4-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фе-
нокси)-пиримидин-4-иламиносулфонил]-фенокси]-етиллов естер, се
получава оцетна киселина 2-[4-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(2-фе-
нилкарбамоилокси-етокси)-пиримидин-4-илсулфоамид]-фенокси]-
етиллов естер, MS: 639,4 (M+N)

Получаване на изходното съединение

б/ 9 г Ацетил-2-фенокси-етиллов естер се разтварят в 75 мл
метиленхлорид и след това разтворът се прикапва към 11 мл
ледено охладена хлорсулфонова киселина. Сместа се оставя още
I час да реагира при стайна температура, разделя се между леде-
на вода и CH₂Cl₂, органичната фаза се суши и след това разтво-
рителят се отделя на ротационен изпарител. Остатъкът изкроста-
лизира из смес от ацетилестер-хексан. Така се получават 4,3 г
ацетил-2-(4-хлорсулфонилфенокси)-етиллов естер.

с/ Разтвор от 0,783 г 6-[2-(t-бутил-диметилсилилокси)етокси]
-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламин /описан в EP 526708/
в 30 мл тетраhydroфуран се смесва с 0,436 г NaN /60%-ен/ и се

разбърква 1 час при стайна температура. След това се прибавят 0,7 г ацетил-2-(4-хлоро-сулфонилфеноксид)-етил естер. Реакционната смес се разбърква 3,5 часа при стайна температура, излива се върху лед, екстрахира се с етилацетат и органичната фаза се суши. След отделяне на разтворителя и хроматографиране върху кизелгел с CH_2Cl_2 / ацетилестер (10:1) се получават 460 мг от все още силно-защитения продукт като бяла пена. Той се смесва, след като бавно е разтворен в 20 мл ацетонитрил при 0°C , с 3 мл 40%-ен HF . Получената реакционна смес се разбърква 30 минути при 0°C и 90 минути при стайна температура, после се излива върху смес от лед/ 2N KHSO_3 . екстрахира се с CH_2Cl_2 и органичната фаза се суши. След отделяне на разтворителя остатъкът се хроматографира върху кизелгел с CH_2Cl_2 /MeOH в съотношение / 30:1/ като елуиращо вещество. Така се получават 319 мг от желания продукт. MS: 520 (M+N).

ПРИМЕР 90

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридилкарбоксил азид и ацетил-2-[4-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-метоксифеноксид)-пиримидин-4-иламиносулфонил] феноксид]-етил естер се получава ацетил 2-[4-[5-(2-метоксифеноксид)-6-(2-пиридин-2-илкарбамоил-окси-етокси)-пиримидин-4-илсулфамоил]-феноксид]-етил естер, MS: 640,5 (M+N).

ПРИМЕР 91

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 4-пиридил-карбоксил азид и ацетил 2-[4-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-метоксифеноксид)-пиримидин-4/иламиносулфонил] феноксид] етил естер се получава ацетил 2-[4-[5-(2-метокси-феноксид)-6-(2-пиридин-4-илкарбамоил-окси-етокси)-пиримидин-4-илсулфамоил]-феноксид]-етил естер, MS: 640,5 (M+N).

ПРИМЕР 92

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 3-пиримидин-карбоксил-азид и ацетил 2-[4-[6-(2-хидроксietокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламиносулфонил] фенокси]-етиллов естер се получава ацетил 2-[4-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(2-пиримидин-4-илкарбамоил-окси-етокси)-пиримидин-4-илсулфамонил]-фенокси]-етиллов естер, MS: 640,4 (M+N).

ПРИМЕР 93

По аналогия с пример 1, параграф а/, от 2-флуорофенилизотиоцианат и ацетил 2-[4-[6-(2-хидроксietокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-иламиносулфонил] фенокси]-етиллов естер се получава ацетил 2-[4-[6-[2-(2-флуоро-фенилкарбамоилокси)-етокси]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илсулфамонил]-фенокси]-етиллов естер, MS: 657,4 (M+N).

ПРИМЕР 94

Чрез базично осапунване на съединението, получено в пример 89, се получава фенилкарбаминава киселина 2-[6-[4-(2-хидрокси-етокси)-фенилсулфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 597,3 (M+N).

ПРИМЕР 95

Чрез основно осапунване на съединението, получено в пример 90, се получава пиримидин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-[4-(2-хидрокси-етокси)-фенилсулфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 598,6 (M+N).

ПРИМЕР 96

Чрез основно осапунване на съединението, получено в пример 91, се получава пиримидин-4-илкарбаминава киселина 2-[6-[4-(2-хидрокси-етокси)-фенилсулфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 596,6 (M+N).

ПРИМЕР 97

Чрез основно осажуване на съединението, получено в пример 92, се получава пиридин-3-илкарбаминова киселина 2-[6-[4-(2-хидроксиетокси)-фенилсулфониламино]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 598,4 (M+N).

ПРИМЕР 98

Чрез основно осажуване на съединението, получен в пример 93, се получава 2-флуоро-фенилкарбаминова киселина 2-[6-[4-(2-хидроксиетокси)-фенилсулфониламино]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 615,4 (M+N).

ПРИМЕР 99

По аналогия с пример 1, параграф а/ от N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензолсулфонамид и 2-флуороизоцианат се получава 2-флуоро-фенилкарбаминова киселина 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 728,5 (M+N).

За получаването на изходното съединение се смесва 2-(2-метоксифенокси)-1-(морфолин-4-ил)-етан с хлорсулфонова киселина към 4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензолсулфонилхлорид и полученото се превръща в амина от пример 89с/ по аналогичен начин, MS: 591 (M+N).

ПРИМЕР 100

Аналогично с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбоксил-азид и N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 709,2 (M+N).

ПРИМЕР 101

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 4-пиридил-карбокси азид и N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензол-сулфонамид се получава пиридин-4-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-метокси-3-(2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 711,4 (M+N).

ПРИМЕР 102

По аналогия с пример 2, параграф а/ от пиразинкарбокси азид и N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензол-сулфонамид се получава пиразин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-метокси-3-(2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 712,5 (M+N).

ПРИМЕР 103

а/ По аналогия с пример I, параграф а/ от 2-флуороизоцианат и ацетил-2-[4-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-иламиносулфонил]-фенокси]-етиллов естер се получава ацетил 2-[4-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(2-флуоро-фенилкарбамоилокси)-етокси]-пиримидин-4-илсулфамонил]-фенокси]-етиллов естер, MS: 691,6 (M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ от 6-[2-(трет-бутилдиметил-силанилокси)-етокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламино и от сулфонилхлорида от пример 89, параграф б/ се получава горепосоченото съединение, MS: 554,3 (M+N).

с/ В разтвор на 9,9 г 4,6-дихлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин от пример Ie/ в 400 мл етанол се пропускат 500 мл амоняк при -78°C. След това реакционната смес се раз-

бърква 15 часа при -78°C и 50 часа при стайна температура и после се изпарява. Остатъкът се разделя между етилацетат и вода и органичната фаза се обработва. Така се получават 8,53 г 6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламин като жълти кристали, MS: 285 (M).

д/ 8,53 г от гореполученото съединение се прибавят към разтвор на 0,82 г натрий в 100 мл етиленгликол при 50°C . Разтворът се загрява 20 часа при 100°C , след това се разпределя между полу-наситен разтвор на NH_4Cl и CH_2Cl_2 и се обработва. Получават се 8,3 г 2-[6-амино-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-4-пиримидин-4-илокси]-1-етанол като бяло твърдо вещество, което следващо пречистване се силилира. За това целият материал /8,3 г / се разтваря в 300 мл метиленхлорид, смесва се с 8,25 г диметиламинопиридин и накрая се смесва с 10,05 г t-бутилдиметилхлорсилан при стайна температура. Реакционният разтвор се разбърква 5 часа при стайна температура. После се филтрува, разтворът се изпарява, остатъкът се разделя между полунаситен разтвор на NH_4Cl и етилацетат и органичната фаза се суши. Следващо кристализиране из смес от метиленхлорид-хексан се получават 7 г 6-[2-(трет-бутил-диметил-силанилокси)-етокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламин, MS: 410 (M- CH_3).

ПРИМЕР 104

Чрез основно осапуиване на съединението, получено и описано в пример 103а, се получава 2-флуоро-фенилкарбаминова киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метоксифенокси)-6-(4-(2-хидрокси-етокси)-фенилсулфониламино)-пиримидин-4-илокси]-етил естер.

ПРИМЕР 105

По аналогия с пример 2, параграф а от ацетил 2-[4-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидроксиетокси)-пиримидин-4-ил-

аминосулфонил -феноксид] -етиллов естре и 2-пиридилкарбоксилазид се получава ацетил 2-[4-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-пиридин-2-илкарбамоилокси-етокси)-пиримидин-4-илсулфонамид] -феноксид] -етиллов естер, MS: 674,5 (M+N).

ПРИМЕР 106

Чрез основно осапуване на съединението, получено в пример 105 се получава пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-хидроксиетокси)-фенилсулфонил амино] -пиримидин-4-илокси] -етиллов естер, MS: 632,4 (M+N).

ПРИМЕР 107

а/ По аналогия с пример I, параграф а/ от N-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензолсулфонамид и 2-флуороизоцианат се получава 2-флуоро-фенилкарбаминава киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфонил амино] -пиримидин-4-илокси -етиллов естер, MS: 762,5 (M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ от сулфонилхлорида от пример 99 и 6-[2-(трет-бутил-диметил-силаилокси)-етокси] -5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-иламин се получава горепосоченото субституирано изходно съединение. MS: 525 (M-SO₂Cl)

ПРИМЕР 108

По аналогия с пример 2, параграф а от N-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензолсулфонамид и 2-пиридилкарбоксилазид се получава пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-(4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил)-2-оксо-етокси)] -фенилсулфонил амино] -пиримидин-4-илокси /етиллов естер, MS: 745,5 (M+N).

ПРИМЕР 109

Аналогично с пример 2, параграф а от п-[5-γ 2-хлоро-5-метокси-феноксид]-6-γ 2-хидрокси-етоксид-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-γ 2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етоксид-бензолсулфонамид и 4-пиридилкарбоксамид се получава пиридин-4-илкарбаминова киселина 2-[5-γ 2-хлоро-5-метокси-феноксид]-6-γ [4-метокси-3-γ 2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етоксид-фенилсулфонамино]-пиримидин-4-ил-оксид]-етиллов естер, MS: 745,6 (M+N).

ПРИМЕР 110

Аналогично с пример 2, параграф а/ от п-[5-γ 2-хлоро-5-метокси-феноксид]-6-γ 2-хидрокси-етоксид-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-γ 2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етоксид-бензолсулфонамид и пиразинкарбоксамид се получава пиразин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-γ (2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-γ [4-метокси-3-γ 2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етоксид-фенилсулфонамино]-пиримидин-4-ил-оксид]-етиллов естер, MS: 746,4 (M+N).

ПРИМЕР 111

а/ По аналогия с пример I, параграф а/ от фенилизотианат и п-[6-γ 2-хидрокси-етоксид]-5-γ 3-метокси-феноксид-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-γ 2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етоксид-бензолсулфонамид се получава фенилкарбаминова киселина 2-[6-γ [4-метокси-3-γ 2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етоксид-фенилсулфонамино]-5-γ 3-метокси-феноксид-пиримидин-4-ил-оксид]-етиллов естер, MS: 710,5 (M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ от сулфонилхлорида от пример 99 и 6-[2-γ трет-бутил-диметил-силанилоксид-етоксид]-5-γ 3-метокси-феноксид-пиримидин-4-иламин се получава горното субституирано съединение.

с/ Използваният в параграф б/ амин се получава от 4,6-дихлоро-5-γ 3-метокси-феноксид-пиримидин /описан в EP 526708 /, според

метода, описан в пример I03, параграф с/ и д/.

ПРИМЕР II2

а/ По аналогия с пример I, параграф а/ от 2-^{изо}флуороцманат и 5- N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил аминосулфонил]-2-метокси-феноксиацетил-етиллов естер се получава 5-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-флуоро-фенилкарбамоилокси)-етокси]-пиримидин-4-илсулфамил]-2-метокси-фенокси]-ацетил-етиллов естер, MS: 621 (M-SO₂Cl).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ от 6-[2-(трет-бутил диметил-силанилокси)-етокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламин и (2-метокси-5-хлоросулфонил) фенокси-ацетил-етиллов естер /чието получаване е описано в EP 526708/ се получава горепосоченото субституирано изходно съединение MS: 484 (M-SO₂Cl).

ПРИМЕР II3

Чрез осапунване е основа на съединението, описано и получено в пример II2а/ се получава 5-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(2-флуоро-фенилкарбамоилокси)-етокси]-пиримидин-4-илсулфамил]-2-метокси-фенокси]-оцетна киселина, MS: 693,4 (M+H)

ПРИМЕР II4

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридилкарбокси азид и N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидроксиетокси)-пиримидин-4-ил]-4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфониламино]-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 715,3 (M+H).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ от 6-[2-(трет-бутилдиметил-силанилокси)етокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламин и 4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензолсулфонилхлорид се получава горепосоченото субституирано съединение. MS: 495 (M-SO₂Cl).

с/ Горепосоченият субституиран сулфонилхлорид се получава по аналогия с пример 89, параграф б/ от (4-феноксацетил)-морфолин и хлорсулфонова киселина.

ПРИМЕР II5

По аналогия с пример 2, параграф а/ от N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензолсулфонамид и пипразинкарбоксилатид се получава пипразин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфонамино]-пиримидин-4-илокси]-етил естер. MS: 716,4 (M+N).

ПРИМЕР II6

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбоксилатид и N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфонамино]-пиримидин-4-илокси]-етил естер MS: 681,3 (M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ Горното изходно съединение се получава аналогично с пример 89, параграф с/ при което като сулфонилхлорид се използва съединението от пример II4.

ПРИМЕР II7

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 4-пиридил-карбоксилатид и N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-

пиримидин-4-ил]-4-(2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етокси)-бензолсул-
фонамид се получава пиридин-4-илкарбаминава киселина 2-[5-
(2-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфоллин-4-ил-2-оксо-етокси)-
фенилсулфониламино]-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 681,5
(M+N).

ПРИМЕР II8

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбок-
силазид и N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-
пиримидин-4-ил]-4-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсул-
фонамид се получава пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[5-(2-
метокси-фенокси)-6-[4-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенил-
сулфониламино]-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 679,4(M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ Горното изходно съединение се получава по аналогия с
пример 89, параграф с/, при което като сулфонилхлорид се из-
ползува 4-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсулфонил-
хлорид, MS: 558 (M).

с/ Предшният сулfoxлорид се получава съгласно пример 89,
параграф б/ от 4-(1-оксо-3-фенилпропил)-морфоллин и хлоро-
сулфонова киселина, MS: 317 (M+N).

ПРИМЕР II9

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридилкарбок-
силазид и N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-
етокси)-пиримидин-4-ил]-4-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-пропил)-
бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминава киселина
2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-
пропил)-фенилсулфониламино]-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,
MS: 713,6 (M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ от 6-[2-(трет-бутил-

диметил-силанилокси)-етокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламино и сулфохлорида, описан в пример 118 се получава горното изходно съединение, MS: 557 (M-Cl).

ПРИМЕР 120

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбок-силазид и N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-[4-метокси-3-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсулфонамино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 709,5 (M+H).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ с 4-метокси-3-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсулфонилхлорид като изходен материал се получава предишното съединение MS: 524 (M-SO₂).

с/ Гореспоменатият сулфохлорид по аналогия с пример 89б/ се получава от 3-(2-метокси-фенил)-1-морфоллин-4-илпропанол и хлорсулфонова киселина.

ПРИМЕР 121

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбок-силазид и N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(4-метокси-3-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсулфонамино)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 743,4 (M+H).

б/ Предходното съединение се получава аналогично на пример 89, параграф с/ от 6-[2-(трет-бутил-диметил-силанилокси)-етокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламин и сулфо-хлорида от пример 120б/. MS: 623,6 (M+H).

ПРИМЕР 122

Аналогично с пример 2, параграф а/ от N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(3-морфоллин-2-ил-3-оксо-пропил)-бензолсулфонамид и пиразинкарбоксилазид се получава пиразин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(4-метокси-3-(3-морфоллин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсулфониламино)]-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 744,5 (M+N).

ПРИМЕР 123

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбоксилазид и N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(3-оксо-3-пиперидин-1-ил-пропил)-бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(4-метокси-фенокси)-6-(4-метокси-3-(3-пиперидин-1-ил-3-оксо-пропил)-фенилсулфониламино)]-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 707,5 (M+N7).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ с 4-метокси-3-(3-оксо-3-пиперидин-1-ил-пропил)-бензолсулфонилхлорид като реакционен компонент се получава гореспоменатото изходно съединение.

с/ Предишният сулфохлорид се синтезира съгласно пример 89б от 3-(2-метокси-фенил)-1-пиперидин-1-ил-пропанон и хлорсулфонова киселина, MS: 345 (M).

ПРИМЕР 124

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбоксилазид и N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(3-пиперидин-1-ил-3-оксо-пропил)-бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метокси-3-(3-пиперидин-1-ил-3-оксо-пропил)-фенилсулфониламино)]-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-

етиллов естер MS: 785,5 (M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ от сулфохлориди от пример I236/ и 6-[2-(трет-бутил-диметил-силанилокси)-етокси]-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-иламин се получава гореспоменатото субституирано съединение MS:665,5(M+N)

с/ Гореспоменатото изходно съединение се получава от 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-иламин съгласно пример I03, параграф с/ и д/, MS: 454 (M-CH₃)

ПРИМЕР I25

а/ По аналогия с пример I, параграф а/ от 2-флуороизоцианат и N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-2-ил]-4-метокси-3-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензолсулфонамид се получава 2-флуоро-фенилкарбаминова киселина 2-[6-[4-метокси-3-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенилсулфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 726,6 (M+N)

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ с 4-метокси-3-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензолсулфонилхлорид като реакционен компонент се получава гореспоменатото изходно съединение, MS: 524 (M-SO₂)

с/ Предходният сулфохлорид се синтезира съгласно пример 89б от 2-(2-метокси-фенокси)-1-пиперидин-1-ил-етанон.

ПРИМЕР I26

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбоксиазид и N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-2-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсулфонамид се получава пиримидин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-[4-метокси-2-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсулфониламино]

5- 2-метокси-фенокси -пиримидин-4-илокси -етиллов естер,

MS: 709,4 (M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ Аналогично с пример 89, параграф с/ при използване на 4-метокси-2-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсулфонамид като реакционен компонент се получава гореспоменатият изходен материал. MS: 524 (M-SO₂).

с/ Предходният сулфохлорид се синтезира аналогично на метода, описан в пример 89б, от 3-(3-метокси-фенил)-1-морфолин-4-ил-пропанон и флоросулфонова киселина.

ПРИМЕР 127

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбок-силазид и 4-(2-бромо-етокси)-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-метокси-фенокси)-4-пиримидинил]-бензолсулфонамид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-[4-(2-бромо-етокси)-фенилсулфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер, MS: 660,3 (M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ Гореспоменатото изходно съединение се получава съгласно пример 89, параграф с/ при използване на 4-(2-бромо-етокси)-бензолсулфонилхлорид като реакционен материал, MS: 475 (M-SO₂).

ПРИМЕР 128

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбок-силазид и ацетил 3-[4-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илсулфамоил]-фенокси]-пропиллов естер се получава ацетил 3-[4-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(2-пиридин-2-илкарбамоилокси-етокси)-пиримидин-4-илсулфамоил]-фенокси]-пропиллов естер, MS: 654,5 (M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ Гореспоменатото субституирано съединение се получава

съгласно пример 89, параграф с/ при използване на ацетил 3-(4-хлоросулфонилфеноксид)-пропилов естер като сулфонилхлорид, MS: 534,3 (M+H).

с/ Гореспоменатият сулфохлорид се получава аналогично на пример 89б от 3-феноксид-1-пропанолацетат и хлоросулфонова киселина.

ПРИМЕР 129

Чрез осапунване с основа на съединението, получено в пример 128а, се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-[4-(3-хидрокси-пропокси)-фенилсулфониламино]-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 612,4 (M+H).

ПРИМЕР 130

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етил)-бензолсулфонамид и 2-пиридилкарбоксилазид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етил)-фенилсулфониламино]-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 695,6 (M+H).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример 89, параграф с/ от 4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етил)-бензолсулфонилхлорид се получава гореспоменатото съединение, MS: 510 (M-SO₂).

с/ Гореспоменатият субституиран сулфохлорид се получава аналогично на пример 89б, от 2-(2-метокси-фенил)-1-(морфолин-4-ил)-етанон и хлоросулфонова киселина.

ПРИМЕР 131

а/ По аналогия с пример 1, параграф а/ от 4-трет-бутил-N-[6-(2-амино-етокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и фенилизоцианат се получава 4-трет-бутил-N-[5-

метокси-фенокси)-6- 2-(3-фенил-уреидо)-етокси -пиримидин-4-ил -
бензолсулфонамид, MS: 526 (M-SO₂Cl).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример Iж/ при който етиленгликол се замест-
ва с етаноламин и се използва съединението от пример 20б, се
получава гореспоменатото изходно съединение, MS: 407 (M-SO₂Cl).

ПРИМЕР 132

Аналогично с пример I, параграф а/ от 4-трет-бутил-N- 6-
(2-амино-етокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил-
бензолсулфонамид и 2-флуороизоцианат се получава 4-трет-бутил-
NN- 5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2- 3-(2-флуоро-фенил)-
уреидо -етокси -пиримидин-4-ил -бензолсулфонамид, MS: 544 (M-SO₂Cl)

ПРИМЕР 133

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридил-карбок-
силазид и 4-трет-бутил-N- 6-(2-амино-етокси)-5-(2-хлоро-5-ме-
токси-фенокси)-пиримидин-4-ил -бензолсулфонамид се получава
4-трет-бутил-N- 5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-(3-пиридин-
2-ил-уреидо)-етокси -пиримидин-4-ил -бензолсулфонамид,
MS: 627,4 (M+H).

ПРИМЕР 134

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 4-пиридил-карбок-
силазид и 4-трет-бутил-N- 6-(2-амино-етокси)-5-(2-хлоро-5-ме-
токси-фенокси)-пиримидин-4-ил -бензолсулфонамид, се получава
4-трет-бутил- - 5- 2-хлоро-5-метокси-фенокси -6- 2- 3-пиридин
-4-ил-уреидо -етокси -пиримидин-4-ил -бензолсулфонамид,
MS: 627,5 (M+H).

ПРИМЕР 135

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 3-пиридил-карбоксилазид и 4-трет-бутил-N-[6-(2-амино-етокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид се получава 4-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-пиридин-3-ил-уреидо)-етокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид, MS: 407 (M-SO₂-C₆H₄N₂O).

ПРИМЕР 136

По аналогия с пример 38 чрез окисляване на съединението получено в пример 135 се получава 4-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-1-окси-пиридин-4-ил)-уреидо]-етокси-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид.

ПРИМЕР 137

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от 4-трет-бутил-N-[6-(2-амино-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 2-пиридилкарбоксилазид се получава 4-трет-бутил-N-[5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-6-[2-(3-пиридин-2-ил-уреидо)-етокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид, MS: 607,4 (M+N).

Получаване на изходното съединение

б/ По аналогия с пример I, параграф ж/ при използването на етаноламин вместо на етиленгликол от 4-трет-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид /чието получаване е описано в EP 510526 / се получава гореспоменатото съединение, MS: 487,5 (M+N).

ПРИМЕР 138

110 мг N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид се разтварят чрез прикапване в 3 мл ТХФ, след това се прибавят 3 мл 2M разтвор на COCl₂ в толуен. Реакционната смес се оставя за 2 дни

да реагира при стайна температура. След това разтворителят и излишните реагенти се одестилират. Остатъкът се разтваря в 2 мл абсолютен диоксан и се прибавят 250 мл 2-хидроксиметил-пиридин. Полученият разтвор се оставя 2 часа при температура 70°C. После летливите вещества се одестилират. Остатъчната утайка се хроматографира на кивелгел с ацетилестер като елуиращо вещество. Получават се 70 мл карбоксил-2-[6-(1,3-бензодиксол-5-илсулфониламино)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилвестер-пиридин-3-илметилов естер, MS: 6273 (M+H⁺).

ПРИМЕР 139

По аналогия с пример 138 от 250 мг N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиксол-5-сулфонамид се получава карбоксил-2-[6-(1,3-бензодиксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилвестер-пиридин-2-илметилов естер, т.т. 148-150°C /из етанол/.

ПРИМЕР 140

По аналогия с пример 138 от 250 мг N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиксол-5-сулфонамид се получава карбоксил-2-[6-(1,3-бензодиксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-2-илметилов естер, MS: 629,2 (M+H)-

ПРИМЕР 141

По аналогия с пример 138 от 175 мг 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 2-хидроксиметил-пиридин се получава карбоксил-2-[6-(4-трет-бутил-бензолсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-2-

илметилов естер,, IR: 1751 cm^{-1} /естер C=O/.

ПРИМЕР 142

По аналогия с пример 138 от 125 мг N-[6-(2-хидроксиетокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид и 3-(хидроксиметилфуран) се получава карбоксил-2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилестер-фуран-3-илметилов естер, MS: 620 (M+N).

ПРИМЕР 143

Към разтвор на 0,1 г 4-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метил-пиримидин-4-ил] бензол-сулфонамид /EP-A- 526708/ в 1 мл дихлорометан се прибавят 0,3 мл разтвор на 20% фосген в толуен. Реакционната смес се разбърква 30 минути при 20°C и се изпарява. Остатъкът се разтваря в 5 мл толуен и се прибавят 0,183 мл 3-хидроксиметил-пиридин, и после се изпарява. Остатъкът се разделя между хлороформ и вода, органичната фаза се суши и изпарява. След кизелгел-хроматографиране с елуент от дихлорометан-ацетиестер в съотношение 8:2 и кристализиране из етанол се получават 43 mg карбоксил-2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-3-илметилов естер, т.т. 118-119°C, MS: M= 657.

ПРИМЕР 144

По аналогия с пример 143 от 4-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 2-хидроксиметилпиридин се получава карбоксил-2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-2-илметилов естер, т.т. 122°C, MS: M= 657.

ПРИМЕР 145

ПРИМЕР 145

По аналогия с пример 143 от 4-трет-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 4-хидроксиметилпиридин се получава карбоксил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиримидин-4-илметилов естер,, като пяна, MS: M= 657

ПРИМЕР 146

По аналогия с пример 138 от 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2,2*-бипиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 3-хидроксиметилпиридин се получава карбоксил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2,2*-бипиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-3-илметилов естер.

ПРИМЕР 147

Аналогично с пример 138 от 4-трет-бутил-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид и 3-хидроксиметилпиридин се получава карбоксил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-3-илметилов естер.

ПРИМЕР 148

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от N-[2-(2-бензилокси-етил)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиксол-5-сулфонамид и 2-пиридилкарбоксилазид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(1,3-бензодиксол-5-илсулфониламино)-2-(2-бензилокси-етил)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, т.т. 143°С.

б/ Гореспеманатото използвано изходно съединение се получава

съгласно метода, описан в пример 1, параграф д/ и е/ и пример 2, параграф б/, с/ и д/, при което в пример 1д/, използваният формамидинацетат се замества с 2-бензилоксиетиламин-хидрохлорид.

ПРИМЕР 149

а/ По аналогия с пример 2, параграф а/ от N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин-4-ил]-3-изопропил-4-метокси-бензолсулфонамид и 2-пиридилкарбоксилазид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(3-изопропил-4-метокси-фенилсулфонамино)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 191-193°C.

б/ Гореспоменатото използвано изходно вещество се получава от съединението, получено в пример 1е/ чрез реакция с (4-метокси-3-изопропил-фенилсулфонамид)-К, аналогично на пример 1г и накрая с гликоза съгласно пример 1ж. Т.т. 167-168°C.

ПРИМЕР 150

а/ Аналогично с пример 2, параграф а/ от N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-2-(3-метокси-пропил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сулфонамид и 2-пиридилкарбоксилазид се получава пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфонамино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(3-метокси-пропил)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 163-164°C.

б/ Горепосоченото изходно вещество се получава по аналогия с пример 10, параграф б/ -г/, при което в пример 10б/ метоксибутиронитрил се използва вместо метоксипропионитрил, т.т. 137°C

ПРИМЕР 151

По аналогия с пример 2, параграф а/ от 2-пиридин-карбоксилазид и 4-диметиламино-N-[6-(2-хидрокси-етокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид се

получава пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-диметиламино-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси] етилов естер, MS: 664,4 (M-N).

Гореспоменатото използвано изходно съединение е получено съгласно пример 72, параграф б/ с (4-диметиламинобензолсулфон-амид)-K като реакционен компонент.

ПРИМЕР 152

По аналогия с пример I са получение следните съединения:

Фуран-3-илкарбаминава киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, MS: 604,9 (M+N⁺),

Пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метилсулфанил-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, т.т. 171-172° C /из етанол/,

Пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, т.т.-разлагане при 135° C.

Фуран-3-илкарбаминава киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, MS: 711,2 (M+N⁺),

Пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метилсулфанил-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, т.т. 159° C /из етанол/,

Пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(3-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, т.т. 199 - 200° C,

Пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-етилов естер, т.т. 199-200° C /из етанол/,

Пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфо-

ниламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси] - этилов естер, т.т. 168^oС,

Пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-етокси)-пиримидин-4-илокси] - этилов естер, т.т. 188^oС,

Пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси] - этилов естер, т.т. 219-220^oС,

пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(3-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси] - этилов естер, т.т. 178-179^oС /из етанол/

пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(3,4,5-триметокси-фенил)-пиримидин-4-илокси] - этилов естер, MS: 748,4 (M+H^o),

пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(4-метилсулфанил-3-(морфолин-4-илкарбонил)-фенилсулфонил-амино -пиримидин-4-илокси] - этилов естер, т.т. : разлагане при 203^oС,

пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метилсулфанил-пиримидин-4-илокси] - этилов естер, т.т. 168-169^oС /из етанол/,

пиридин-2-илкарбаминова киселина (RS) ¹⁵2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2,3-диметокси-пропокси)-пиримидин-4-илокси] - этилов естер, т.т. 173-174^oС /от EtOH)

пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2-метилсулфанил-етокси)-пиримидин-4-илокси] - этилов естер, т.т. 158-159^oС /из EtOH)

пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-2-фуран-2-илметокси-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] - этилов естер, MS: 690,2 (M+H⁺),

Пиридин-2-илкарбаминава киселина 2-[5-(2-метокси-фенокси)-2-(3-метокси-фенил)-6-(4-метилсулфанил-3-морфолин-4-илкарбонил-фенилсулфониламино)-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, MS: 801,4 (M+H⁺),

Пиридин-2-илкарбамоил (RS) 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2-метилсулфинил-етокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, т.т. 183°C /из етанол/

Тиофен-3-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-етокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, MS: 695,2 (M+H⁺),

Пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метилсулфанил-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, т.т. 211-212°C /из етанол/.

Тиофен-3-илкарбамоил (RS) 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-2-метилсулфинил-етокси-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, MS: 727,3 (M+H⁺),

пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(4-метокси-5-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этилов естер, т.т. 188-189°C /из етанол/.

Тиофен-3-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этилов естер, MS: 677,3 (M+H⁺),

Тиофен-2-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этилов естер, MS: 675,3 (M+H⁺),

Пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-этилов естер,

Пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]

-этилов эстер, т.т.: разлагане при 157°C.

Тиофен-3-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-сулфониламино)-5-(2-метокси-феноксид)-2-(2-метокси-фенил)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер, MS: 693,1 ((M+N)⁺),

пиридин-2-илкарбамоил 2-[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер, т.т. 185-186°C /из етанол/,

пиримидин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер, MS: 615,2 ((M+N)⁺),

пиридин-2-карбамоил 2-[5-(2-метокси-феноксид)-6-фенилсулфониламино-2,2'-бипиримидин-4-илоксид]-этилов эстер, т.т. 190°C /из EtOH)

пиридин-2-илкарбамоил 2-[5-(2-метокси-феноксид)-6-(4-метил-фенилсулфониламино)-2,2'-бипиримидин-4-илоксид]-этилов эстер, т.т. 194°C /из етанол/,

тиофен-3-илкарбамоил 2-[5-(2-метокси-феноксид)-6-(4-метокси-фенилсулфониламино)-2,2'-бипиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

MS: 649,4 (M-N⁻),

пиримидин-2-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-феноксид)-2,2'-бипиримидин-4-илоксид]-этилов эстер

MS: 671,4 (M-N⁻),

фуран-2-илкарбамоил 2-[5-(2-метокси-феноксид)-6-(4-метокси-фенилсулфониламино)-2,2'-бипиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

MS: 635,4 (M+N⁺),

пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(4-изобутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-феноксид)-2,2'-бипиримидин-4-илоксид]-этилов эстер, т.т. 176-177°C,

пиразин-2-илкарбамоил 2-[5-(2-метокси-феноксид)-6-(4-метокси-фенилсулфониламино)-2,2'-бипиримидин-4-илоксид]-этилов эстер, т.т. 182-183°C,

фуран-2-илкарбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этилов естер, MS: 659,5 ((M-N)⁻),

пиридин-2-илкарбамоил (s)-2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2,2-диметил-1,3-диоксолак-4-илметокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, т.т. 178°C /из етанол/,

пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(4-метокси-3-морфолин-4-илкарбонил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-фенил-пиримидин-4-илокси)]-этилов естер, т.т.: с разлагане при 147°C,

пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-пиперидин-1-ил-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, т.т. 214-215°C,

пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-тиоморфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, т.т. 210°C,

пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-проп-2-илилокси-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, т.т. 177-178°C,

пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-пиролидин-1-ил-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, т.т.: разлагане при 236°C,

пиридин-2-илкарбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-азепан-1-ил-пиримидин-4-илокси]-этилов естер, т.т. 201-202°C,

ПРИМЕР 153

Към 125 мг $\text{H}-[6-(2\text{-хидрокси-етокси})-2-(2\text{-метокси-фенокси})-2,2'\text{-бипиримидин-4-ил}]-4\text{-изобутил-бензолсулфонамид}$, разтворен в 2 мл дихлорометан, се прикапват 3 мл 1,3 моларен разтвор на COCl_2 в толуен. Сместа реагира 1 часа при стайна температура,

при което се образува хлороформият. Излишекът от реагентите се отдестилира и остатъкът се разтваря в 5 мл ТХФ. След това при силно разбъркване се прибавя 2 мл 25%-ен разтвор на амониев хидроксид. След 15 минути разбъркване при стайна температура образуваният карбамат се изолира. Получават се 100 мг карбамоил 2-[6-(4-изобутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 138-140°C /из диетил етер/.

ПРИМЕР 154

По аналогия с пример 153 са получени:

морфолин-4-карбоксилна киселина 2-[6-(4-изобутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 178-179°C /из диетил етер/,

имидазол-4-карбонова киселина 2-[6-(4-изобутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т.: разлагане при 153°C,

имидазол-карбонова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метилсулфонил-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 646,4 (M+H⁺),

пиридин-2-илкарбамина киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метилсулфонил-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 672,2 (M+H⁺),

(S)-2-[2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-етокси карбониламино]-3-фенил-пропионил-трет-бутилов естер, MS: 785,4 (M+H⁺),

тиазол-2-илкарбамина киселина 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метокси-фенилсулфониламино)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 650,3 ((M-H)⁻),

(S)-2-[2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-етокси карбониламино]-3-фенил-пропионил-етил естер

ПРИМЕР 155

По аналогия с пример 138 са получени следните съединения:
Въглеродна киселина 1,3-бензодиоксол-5-илметилестер 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер, т.т. 154-155°C/из етанол/,

Въглеродна киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-2-метокси-фенил]-пиримидин-4-илокси]-етил естер, MS: 692,4 (M+N⁺),

Въглеродна киселина 2-[6-[4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етил естер-пиримидин-3-илметил естер, MS: 685,4 (M-N⁻),

Въглеродна киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етилестер-фуран-2-илметил естер, MS: 674,4 ((M-N⁻)).

Въглеродна киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етилестер-фуран-3-илметил естер, MS: 674,4 ((M-N⁻)).

ПРИМЕР 156

Чрез заместване на етилестерната група в (S)-2-[2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино]-3-фенил-пропионил-етил естер с KOH и се получава (S)-2-[2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино]-3-фенил-пропионова киселина /бяло твърдо вещество/, MS: 729,3 (M+N⁺).

ПРИМЕР 157

Чрез обработване с 1N HCl в диоксан при 80°C за 1 часа от пиридин-2-илкарбамина киселина (S)-2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2,2'-диметил-1,3-диоксолан-4-илметокси)-пиримидин-4-илокси]-етил естер се получава пиридин-2-илкарбамина киселина (R₂-Г₆-

(1,3-бензодиоксол-5-^{ИД}сулфонилимино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенок-
си)-2-(2,3-дихидро-пропокси)-6-(2-хидрокси-етокси)-пиримидин
-4-илокси]-етилов естер, т.т. 142-143°С /из етанол/.

ПРИМЕР А

Таблети, съдържащи следните съставки, могат да се полу-
чат по традиционен начин:

Съставки	за таблета
лактоза	
съединение с формула I	10,0 - 100,0 мг
лактоза	125,0 мг
царевично нишесте	75,0 мг
талк	4,0 мг
магнециев стеарат	1,0 мг

ПРИМЕР В

Капсули, съдържащи следните компоненти, могат да се
получат по обичаен начин:

Съставки	за капсула
съединение с формула I	25,0 мг
лактоза	150,0 мг
царевично нишесте	20,0 мг
талк	5,0 мг

ПРИМЕР С

Инжекционните разтвори може да имат следните компоненти:

Съединение с формула I	3,0 мг
желатин	150,0 мг
фенол	4,7 мг
вода за инжекции	1,0 мл

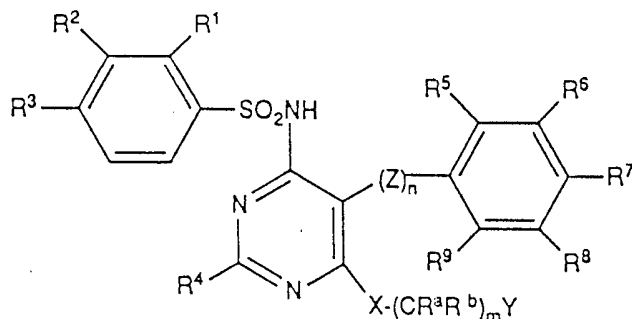
ПРИМЕР Д

В 3,5 мл Миглиол 812 и 0,08 г бензилов алкохол се сус-
пендират 500 мг съединение с формула I. Тази суспензия се
поставя в резервоар с дозиращ вентил. С помпа през вентила се

подават в реактора 5,0 г Фреон 12. С помощта на разклащане фреонът се разтваря в сместа от миглиол-бензилов алкохол. Този спрей-реактор съдържа около 100 единични дози, които могат да се прилагат поотделно.

ПРЕТЕНЦИИ

Съединения с формула



I

където

R^1-R^3

означават независимо един от друг водород, нисш алкил, нисш алкокси, нисш алкилтио, нисш алкенил, халоген, трифлуорометил, хидрокси-нисш алкокси, халоген-нисш алкокси, цикло-нисш алкил, хидрокси нисш алкил, амино нисш алкил, амино нисш алкокси, алканоиламинонисшалкокси, алканоиламинонисш алкил, карбокси нисш алкокси, карбоксинисш алкил, нисш-алкоксикарбонилнисшалкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкокси, алканоилокси нисш алкил, алкокси-карбонил, карбокси, амино, моно- или ди-/нисш-алкил/амино или групата $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O^-$ или $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}^-$;

R^2 и R^3

означават заедно бутадиенил, метилендиокси, етилендиокси или изопропилидендиокси;

R^4

е водород, нисш алкил, цикло нисш алкил, трифлуоро-метил, нисш алкокси, нисш алкинилокси, нисш алкилтио нисш алкилтио-нисш алкил, нисш алкилтио-нисш алкокси хидрокси нисш-алкил, хидрокси нисш-алкокси, дихидрок-си нисш-алкокси, нисш алкокси-нисш алкил, хидрокси-нисш алкокси-нисш алкил, нисш алкокси-нисш алкокси, ди-/нисш-алкокси/-алкокси, хидрокси нисш-алкокси-нисш-алкокси, нисш алкилсулфинил, нисш алкилсулфинил

нисш-алкокси, нисш алкилсулфонил, 2-метокси-3-гидроксипропокси
2-гидрокси-3-фенилпропил, амино нисш алкил, нисш алкиламино-
нисш-алкил, ди-нисш-алкиламино-нисш алкил, амино, нисш-алкил-
амино, ди-нисш-алкиламино, ариламино, арил, арилтио, арилокси,
арил нисш алкил, арил нисш алкокси-нисш алкил, арил-нисш-алкил-
нисш алкокси, хетероциклил, хетероциклил-нисш-алкил или хетеро-
циклилалкокси;

R^5 до R^9 означават независимо един от друг водород, халоген,
трифлуорометил, нисш алкил, нисш алкокси, нисш ал-
килтио, нисш алкилсулфинил, или нисш алкилсулфонил;

R^6 заедно с R^5 или R^7 означава бутадиенил, метилен-
диокси, етилендиокси или изопропилидендиокси;

R^{10} е нисш алкил, цикло нисш алкил, хидрокси нисш-алкил
карбокси нисш алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил,
нисш алканоилокси нисш алкил, арил, арил-нисш алкил,
арилкарбамоил нисш алкил, хетероциклил, хетероциклил-
нисш-алкил, или групата $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{1-4}$;

R^{11} е водород или

R^{10} и R^{11} означават заедно със свързания с тях N-атом един
5-7 членен хетероцикличен пръстен,

R^a и R^b означават независимо един от друг водород, нисш алкил
нисш алкокси или нисш алкилтио;

R^c и R^d означават независимо един от друг водород, нисш
алкил, или арил; или R^c и R^d заедно със свързания
с тях азотен атом са 5-7-членен хетероцикличен пръс-
тен;

Y е $-OC(O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$, $-OC(O)CR^{10}$
или $-NHC(O)OR^{10}$;

Z $-O-$, $-S-$ или $-CH_2-$;

X е $-O-$, $-S-$ или NH;

n е 0 или 1, и
m е 1, 2 или 3

и техни фармацевтично приемливи соли.

2. Съединения съгласно претенция 1, където n е 1 и Z = O.

3. Съединения съгласно претенция 2, където X е-O-.

4. Съединения съгласно претенции 1-3, където R⁵ е халоген, R⁶ е нисш алкокси и R⁶, R⁸ и R⁹ са водород.

5. Съединения съгласно претенции 1-4, където R³ е нисш алкил и R¹ и R² са водород.

6. Съединения съгласно претенции 1-5, където R⁴ е водород, нисш алкил, нисш алкокси-нисшалкил, нисш алкилтио, фенил, нисш алкоксифенил, фенил нисш алкокси-нисшалкил, цикло нисш-алкил, пиримидинил, морфolino или тиенил.

7. Съединения съгласно претенции 1-6, където Y е -OC(O)NR¹⁰R¹¹.

8. Съединения съгласно претенция 7, където R¹⁰ е хетероцик-лил и R¹¹ е водород.

9. Съединения съгласно претенция 8, където хетероцикличният остатък R¹⁰ е пиридил.

10. Съединения съгласно претенция 9

Пиридин-2-карбамил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфонил-амино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етил-ов естер.

Пиридин-2-карбамил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфонил-амино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-илокси]-етил-ов естер,

Пиридин-2-карбамил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфо-ниламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пирими-дин-4-илокси]-етил-ов естер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сулфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2-метоксиетил)]

пиримидин-4-илокси -етиллов естер,

Пиридин-2-илкарбамина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сулфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метилсулфанил-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-2-илкарбамина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-2-илкарбамина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-2-илкарбамина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сулфониламино)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-2-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

1-Окси-пиридин-2-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-2-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-2-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-2-изопропил-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-2-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-пропил-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-2-илкарбамина 2-[2-трет-бутил-6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(4-трет-фенилсульфониламино)-2-циклопропил-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-тиофен-2-ил-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(2-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(4-циклопропил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метилсульфанил-фенилсульфониламино)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-винил-фенилсульфониламино)-2,2'-бипиридин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-бromo-5-метокси-фенокси)-6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-5-(3,4-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(3,4-диметокси-фенилсульфониламино)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Ацетил 2-[4[5-(2-метокси-фенокси)-6-(2-пиридин-2-илкарбамоилокси-етокси)-пиримидин-4-илсульфамойл]-фенокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-[4-(2-гидрокси-етокси)-фенил-сульфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Ацетил 2-[4-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-пиридин-2-илкарбамоилокси-етокси)-пиримидин-4-илсульфамойл]-фенокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(2-гидрокси-етокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-[4-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-2-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)]-6-[4-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-[4-метокси-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)]-6-[4-метокси-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(4-метокси-феноксид)]-6-[4-метокси-3-(3-пиперидин-1-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-метокси-феноксид)]-6-[4-метокси-3-(3-пиперидин-1-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-2,2-бипиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-[4-метокси-2-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-феноксид)]-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-[4-(2-бromo-етокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Ацетил 3-[4-[5-(2-метокси-феноксид)]-6-(2-пиридин-2-илкарбамоилокси-етокси)-пиримидин-4-илсульфамойл]-феноксид]-пропилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-[4-(3-гидрокси-пропокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этил)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-2-(2-бензилокси-этил)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксипиримидин-4-илокси)]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксиг)-6-(3-изопропил-4-метокси-фенилсульфониламино)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксиг)-2-(3-метокси-пропилпиримидин-4-илокси)]-этилов эстер,

Пиридин-2-илкарбамин 2-[6-(4-диметиламинофенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксиг)-2-морфолин-4-илпиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

11. Съединения съгласно претенция 9,

Пиридин-3-илкарбамин 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксиг)-6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илсульфониламино)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-4-илкарбамин 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-феноксиг)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-3-карбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфонил-амино)-5-(2-хлор-5-метокси-феноксиг)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-3-карбамоил 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-5-(2-хлор-5-метокси-феноксиг)-2-метоксиметилпиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-3-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутилфенилсульфонил-амино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксиг)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-4-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутилфенилсульфонил-амино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксиг)-пиримидин-4-илокси]-

етиллов естер,

1-Окси-пиридин-4-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенил-сульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

3-[2-[5-(2-Хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,3-дихидро-1,4-бензодиазоксин-6-илсульфониламино)-пиримидин-4-илокси]-етокси-карбониламино]-1-метилпиридиниев йодид,

N-[5-(2-Хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(1-метил-пиридин-3-илиокарбамоилокси)-етокси]-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиазоксол-5-сульфонамид,

Пиридин-4-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

4-[2-[6-(4-трет-Бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино]-1-метил-пиридиниев йодид,

Пиридин-4-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-2-изопропил-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-4-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-пропил-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-4-илкарбамина 2-[2-трет-бутил-6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-4-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-2-циклопропил-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-4-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-тиофен-2-ил-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Пиридин-4-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-5-(2-метокси-феноксид)-2-метил-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Пиридин-4-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-5-(2-метокси-феноксид)-2,2'-би-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Пиридин-4-илкарбамин 2-[6-(2-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-5-(2-метокси-феноксид)-2-морфоллин-4-илоксид]-этилов эстер,

Пиридин-3-илкарбамин 2-[6-(2-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-5-(2-метокси-феноксид)-2-морфоллин-4-ил-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Пиридин-4-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-амино)-5-(3,4-диметокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Ацетил 2-[4-[5-(2-метокси-феноксид)-6-(2-пиридин-4-илкарбамоилоксид-этоксид)-пиримидин-4-илсульфамойл]-феноксид]-этилов эстер,

Ацетил 2-[4-[5-(2-метокси-феноксид)-6-(2-пиридин-4-илкарбамоилоксид-этоксид)-пиримидин-4-илсульфамойл]-феноксид]-этилов эстер,

Пиридин-4-илкарбамин 2-[6-[4-(2-гидрокси-этоксид)-фенил-сульфамойл]-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Пиридин-3-илкарбамин 2-[6-[4-(2-гидрокси-этоксид)-фенил-сульфонил-амино]-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Пиридин-4-илкарбамин 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфоллин-4-ил-2-оксо-этоксид)-фенилсульфонил-амино]-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Пиридин-4-илкарбамин 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-
-6-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсульфонил-
амино-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиридин-4-илкарбамин 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-⁴(2-
морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-
-илокси]-этилов эстер,

12. Съединения, съгласно претенция 8,

1-Метил-пирол-2-карбамоил 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-
сульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илок-
си]-этилов эстер,

Тиофен-3-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-
амино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов
эстер,

Тиофен-3-илкарбамин 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо-
ниламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-
этилов эстер,

Тиофен-3-илкарбамин 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо-
ниламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пирими-
дин-4-илокси]-этилов эстер,

Тиофени-2-илкарбамин 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо-
фенокси)-ниламино)-5-(2-хлоро-5-метокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов
эстер,

Тиофен-3-илкарбамин 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфон-
иламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-этил)-
пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Пиразин-2-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутилфенилсульфонил-
амино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-эти-
лов эстер,

Хинолин-2-илкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфонил-
амино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов эстер,

Фуран-3-илкарбамина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфонил-амино)-5-⁽²⁻⁾хлоро-5-метокси-фенокси]-пиримидин-4-илокси]-этилов естер,

Фуран-2-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфонил-амино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-~~2~~-илокси]-этилов естер,

3-Метил-изоксазол-5-ил-карбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенил-сулфонил-амино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этилов естер,

3-Метил-изоксазол-5-илкарбамина 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метилсулфанил-фенилсулфонил-амино)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этилов естер,

Пиразин-2-илкарбамина 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфонил-амино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов естер,

Пиразин-2-илкарбамина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфонил-амино-пиримидин-4-илокси]-этилов естер,

Пиразин-2-илкарбамина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфонил-амино]-пиримидин-4-илокси]-этилов естер,

Пиримидин-2-илкарбамина 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-метокси-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсулфонил-амино]-пиримидин-4-илокси]-этилов естер,

13. Съединения съгласно претенция 7, където R^{10} е арил или цикло нисш аклил и R^{11} е водород.

14. Съединенията съгласно претенция 13,

1,3-Бензодиоксол-5-илкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфонил-амино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этилов естер,

3-Флуорофенилкарбагин 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфонил-амино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксн)-пнрнмндын-4-илокси]-етилов естер,

2-Флуорофенилкарбагин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксн)-пнрнмндын-4-илокси]-етилов естер,

Фенилкарбагин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксн)-пнрнмндын-4-илокси]-етилов естер,

4-Хлоро-фенилкарбагин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксн)-пнрнмндын-4-илокси]-етилов естер,

3-Метокси-фенилкарбагин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксн)-пнрнмндын-4-илокси]-етилов естер,

4-Трифлуорометил-фенилкарбагин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксн)-пнрнмндын-4-илокси]-етилов естер,

2-[2-[6-(4-трет-Бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси)-пнрнмндын-4-илокси]-етоксикарбониламино]-бензоил-метилов естер,

3-Толилкарбагин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксн)-пнрнмндын-4-илокси]-етилов естер,

2-Метокси-феноксикарбагин 2-[6-(4-трет-бутилфенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-~~метокси~~-феноксн)-пнрнмндын-4-илокси]-етилов естер,

Ацетил 2-[2-[6-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси)-пнрнмндын-4-илокси]-етоксикарбониламино]-фенилов естер,

2-Хидрокси-фенилкарбамин 2-[6-(4-трет-бутилфенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Бензилкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Фенилкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

(R)-1-Фенил-этилкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Циклогексилкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Ацетил 2-[4-[5-(2-метокси-феноксид)-6-(2-фенилкарбамоилокси-етокси)-пиримидин-4-илоулфамойл]-феноксид]-этилов эстер,

Ацетил 2-[4-[6-[2-(2-флуоро-фенилкарбамоилокси)-етокси]-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илсульфамойл]-феноксид]-этилов эстер,

Фенилкарбамин 2-[6-[4-(2-хидрокси-етокси)-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

2-Флуоро-фенилкарбамин 2-[6-[4-(2-хидрокси-етокси)-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

2-Флуоро-фенилкарбамин 2-[6-(4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксид)-пиримидин-4-илоксид]-этилов эстер,

Ацетил 2-[4-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-[2-(2-флуоро-фенилкарбамоилокси)-етокси]-пиримидин-4-илсульфамойл]-феноксид]-этилов эстер,

2-Флуоро-фенилкарбамин 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-[4-(2-хидрокси-етокси)-фенилсульфониламино]-

илокси] -етиллов естер,

Фенилкарбамина 2-[6-(4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-етокси)-фенилсулфониламино)]-5-(3-метокси-феноксидин-4-илокси] -етиллов естер,

5-[5-(2-Хлоро-5-метокси-феноксидин-4-илокси)-6-^{[2-}2-флуорофенилкарбамоилокси)-етокси] -пиримидин-4-илсулфамоил]-2-метокси-феноксидин]-ацетил-етиллов естер,

5-[5-(2-Хлоро-5-метокси-феноксидин-4-илокси)-6-[2-(2-флуоро-фенилкарбамоилокси)-етокси] -пиримидин-4-илсулфамоил]-2-метокси-феноксидин]-оцетна киселина,

2-Флуоро-фенилкарбамина 2-[6-[4-метокси-3-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенилсулфониламино)]-5-(2-метокси-феноксидин-4-илокси] -етиллов естер,

I5. Съединенията, съгласно претенция 7,

Изопропилкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксидин-4-илокси)] -етиллов естер,

Етилкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксидин-4-илокси)] -етиллов естер,

2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-феноксидин-4-илокси)-етоксикарбониламино]-ацетил-етиллов естер,

2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-феноксидин-4-илокси)] -етоксикарбониламино-ацетилна киселина,

2-Хидрокси-етилкарбамина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-феноксидин-4-илокси)] -етиллов естер,

Морфолин-4-карбоксилна киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(3-метокси-феноксидин-4-илокси)] -етиллов естер,

2-Морфолин-4-ил-2-оксо-етилкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

2-Оксо-2-пиролидин-1-ил-етилкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етиллов естер,

Фенилкарбамоилметилкарбамин 2-[6-(4-трет-бутил-фенил-сульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] етилов естер,

2-[2-[6-(4-трет-Бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етоксикарбониламино]-4-метил-пентанкарбоксилат етилов естер,

16. Съединения, съгласно претенции от I -6, където У е $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.

17. Съединенията, съгласно претенция I6,

4-трет-Бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-фенил-уреидо)-етокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид,

4-трет-Бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-[3-(2-флуоро-фенил)-уреидо]-етокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид,

4-трет-Бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-пиридин-2-ил-уреидо)-етокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид,

4-трет-Бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-пиридин-4-ил-уреидо)-етокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид,

4-трет-Бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-пиридин-3-ил-уреидо)-етокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид,

4-трет-Бутил- N -[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-окси-пиридин-4-ил-уреидо)-етокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсулфон

4-трет-Бутил-п-[5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-6-[2-(3-пиридин-2-ил-уреидо)-етокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсулфонамид.

18. Съединения ,съгласно претенции от I-6, в които У е -OC(O)COR¹⁰.

19. Съединения, съгласно претенция I8,

Карбоксилна киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-3-илметилов естер,

Карбоксилна киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-2-илметилов естер,

Карбоксилна киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-2-илметилов естер,

Карбоксилна киселина 2-[6-(4-трет-бутил-бензолсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-2-илметилов естер,

Карбоксилна киселина 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-етилестер-фуран-3-илметилов естер,

Карбоксилна киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-3-илметилов естер,

Карбоксилна киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиридин-2-илметилов естер,

Карбоксилна киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етилестер-пиримидин-4-илметилов естер,

Карбоксилна киселина 2-[6-(4-трет-Бутил-фенилсулфониламино) -5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2,2'-бипиримидин-4-илокси] - етилестер, пиридин-3-илметилов естер.

Карбоксилна киселина 2-[6-(4-трет-Бутил-фенилсулфониламино) -5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2-метил-пиримидин-4-илокси] - етилестер-пиридин-3-илметилов естер.

20. Съединения съгласно претенция 1, в която $n=1$ и $Z \text{ e } -S-$

2I. Съединенията, съгласно претенция 20,

С
Пиридин-2-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенил-сулфониламино)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-пиримидин-4-ил-окси]-етилов естер,

Пиридин-3-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-етилов естер.

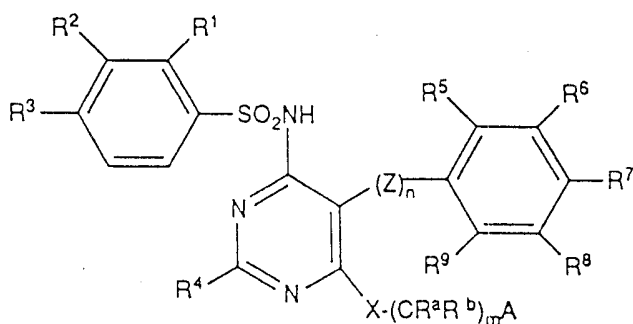
Пиридин-4-илкарбаминова киселина 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсулфониламино)-5-(2-метокси-фенилсулфанил)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-етилов естер.

22. Съединенията, съгласно претенциите от I - 2I за употреба като лекарствени средства.

23. Фармацевтични препарати, характеризирани се с това, че съдържат съединения, съгласно претенции от I - 2I и обичайни носители и помощни вещества.

24. Използване на съединенията, съгласно претенции от I - 2I като активни вещества за получаването на лекарствени средства за лечение на заболявания, които са свързани с ендотелиновата активност, по-специално смущения на кръвообращението като хипертония, исхемия, вазоспазми и ангина пекторис.

25. Метод за получаване на съединенията, съгласно претенции от I до 2I, характеризира се с това, че съединение с формула



където R^1 , R^9 , R^a , R^b , X , Z , m и n имат значенията, посочени в претенция 1, и A е хидрокси или амино.

а/ реагира с един изоцианат с формула $R^{10}NCO$ или карбамоилхлорид с формула $(R^{10}R^{11})NCOCl$, където R^{10} и R^{11} имат значенията, посочени в претенция 1, или

б/ реагира с фосген и после с алкохол с формула $R^{10}OH$:
или с естер на хлормравчената киселина с формула $R^{10}OC(O)Cl$

и по желание в така получените съединения с формула **I**, наличните заместители се отделят и също по желание съединение с формула **I** се превръща във фармацевтично приемлива сол.

СВ/