

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 972795 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 972795

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>6</sup>)  
C07D239/69  
C07D239/52  
A01K 31/505

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.12.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.06.1997

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.06.1997

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 19.12.1995 PCT/JP1995/002605  
Internationell ansökan - International  
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.12.1994 JP 6-327329 05.07.1995 JP 7-169454

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Kowa Co. Ltd.**, 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Hirata, Mitsuteru**, Japan, JAPANI, (JP)

2 • **Deushi, Takeo**, Japan, JAPANI, (JP)

3 • **Takahashi, Yoshio**, Saitama, JAPANI, (JP)

4 • **Tamura, Masahiro**, Japan, JAPANI, (JP)

5 • **Ohshima, Takeshi**, Japan, JAPANI, (JP)

6 • **Oda, Toshiaki**, Japan, JAPANI, (JP)

7 • **Sonoki, Hiroyuki**, Japan, JAPANI, (JP)

8 • **Shiratsuchi, Masami**, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Pyrimidiinijohdannaisia**

**Pyrimidinderivat**

## Pyrimidiinijohdannaisia

### Tekninen ala

5 Tämä keksintö koskee uusia pyrimidiinijohdannaisia ja niiden suoloja ja lääkkeitä, jotka sisältävät näitä yhdisteitä aktiivisina aineina.

### Alan tausta

10 Endoteliiniä, jolla on tehokas verisuonia supistava vaikutus, veren painetta nostava vaikutus ja proliferatiivinen vaikutus soluihin, pidetään aineena, joka edistää osaltaan erilaisia tauteja ja sairauksia, mukaan luettuna sydäntaudit, kuten iskeeminen sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriö ja epästabiili rasisrusrintakipu; hengityselinten taudit, kuten 15 astma; korkea verenpaine, kuten keuhkovaltimoiden kohonnut verenpaine, munuaisperäinen verenpainetauti ja elimen siirtoon liittyvä korkea verenpaine; verenkiertoon liittyvät taudit, kuten lukinkalvonalainen verenvuoto ja PTCA:n jälkeinen uudelleen supistuminen tai verisuonikouristus; 20 munuaistaudit, kuten akuutti ja krooninen munuaisen vajaatoiminta; diabetes, hyperlipemia, ja muut taudit, jotka seuraavat verisuonivammaa, kuten arterioskleroosi; maksasairaudet, kuten alkoholin aiheuttamat maksataudit; gastrointestinaaliset sairaudet, kuten mahalaukun limakalvoon liittyvät sairaudet; luutaudit; eturauhasen liikakasvu ja virtsatiesairaudet; syöpä; ja ihotaudit samanaikaisesti melanosyyttien lisääntymisen kanssa [Saishin-Igaku (voidaan kääntää "Ajanmukainen lääketiede") 94, 335 - 431 (1994), Igaku-no-Ayumi (voidaan kääntää "Lääketieteen edistyminen") 168, 675 - 692 (1994), Igaku-no-Ayumi, 170, 30 357 (1994); Pharmac. Rev., 46, 325 (1994) ja Gendai-Iryo (voidaan kääntää "Uudenaikaiset parannuskeinot"), 27, 1 (1995)].

35 On selvitetty, että endoteliinin erilaiset toiminnot laukaisee sen sitoutuminen reseptoreihinsa kehon eli-

missä ja että endoteliinin aiheuttaman verisuonten supistumisen käynnistää vähintään kahden erilaisen reseptorin (ET<sub>A</sub>-reseptorin ja ET<sub>B</sub>-reseptorin) välitystoiminta. Näin ollen yhdisteen, joka estää endoteliiniä sitoutumasta näihin kahteen reseptoriin, pitäisi olla hyödyllinen estävänä ja hoidollisena aineena edellä mainittuja tauteja varten, joissa endoteliini on osallisena. Tähän mennessä on ilmoitettu muutamien yhdisteiden osoittavan endoteliiniantagonismia [J. Med. Chem., 36, 2585 (1993); Nature, 365, 759 (1993); Circulation, 88, 1 - 316 (1994); Saishin-Igaku, 94, 424 - 431 (1994); J. Med. Chem., 37, 1553 (1994) ja japanilainen nähtäväksi asetettu patenttijulkaisu (kokai) 5-222 003].

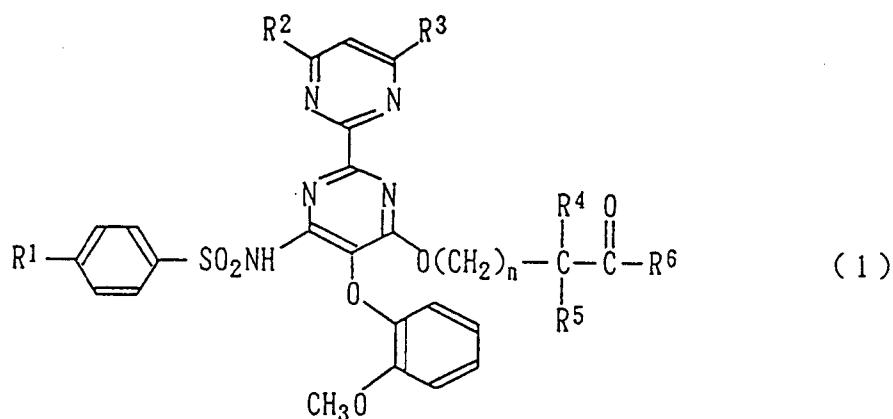
Kuitenkaan ei ole vielä keksitty yhdisteitä, jotka osoittavat tyydyttävää endoteliiniantagonismia.

Näin ollen tämä keksintö on kohdistettu sellaisen yhdisteen keksimiseen, joka osoittaa tehokasta endoteliiniantagonismia, sekä sellaisten lääkkeiden tuottamiseen, jotka sisältävät tällaisen yhdisteen aktiivisena aineena.

#### **Keksinnön julkaisu**

Edellä mainituissa olosuhteissa tämän keksinnön keksijät toteuttivat huolellisia tutkimuksia ja havaitsivat, että pyrimidiinijohdannaiset, joita esittää seuraava kaava (1), ja niiden suolat osoittavat erinomaista endoteliiniantagonismia ja näin ollen ovat hyödyllisiä lääkkeinä - erityisesti verenkiertosairauksien lääkkeinä. Tämä keksintö toteutettiin perustuen tähän havaintoon.

Näin ollen tämä keksintö tuottaa pyrimidiinijohdannaisen, jolla on seuraava kaava (1), tai sen suolan:



10

jolloin kaavassa

$R^1$  esittää alempaa alkyyliryhmää;

15

molemmat ryhmistä  $R^2$  ja  $R^3$ , jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät vetyatomia, alempaa alkyyliryhmää tai alempaa alkoksyyliiryhmää;

molemmat ryhmistä  $R^4$  ja  $R^5$ , jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät vetyatomia tai alempaa alkyyliryhmää;

20

$R^6$  esittää alempaa alkyyliryhmää,  $-OR^7$ -ryhmää tai  $-NR^8R^9$ -ryhmää; ja  $n$  on luku väliltä 0 - 3; jolloin  $R^7$  esittää vetyatomia, alempaa alkyyliryhmää, fenyyliiryhmää, jolla voi olla substituentti, tai aralkyyliiryhmää, jolla voi olla substituentti; ja molemmat ryhmistä  $R^8$  ja  $R^9$ , jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät vetyatomia, hydroksyyliiryhmää, alempaa alkyyliryhmää, jolla voi olla substituentti, alempaa alkenyyliiryhmää, jolla voi olla substituentti, aryyliiryhmää, jolla voi olla substituentti, aralkyyliiryhmää, jolla voi olla substituentti, aminoryhmää, jolla voi olla substituentti, heterosyklistä ryhmää, jolla voi olla substituentti, heterosyklistä alkyyliryhmää, jolla voi olla substituentti, tai  $R^8$  ja  $R^9$  voivat olla kytkettynä toisiinsa siten, että ne muodostavat 5 - 7-jäsenisen renkaan yhdessä niiden viereisen typpiätoimin kanssa.

25  
30

Tämä keksintö tuottaa myös lääkkeen, joka sisältää kaavan (1) mukaisen pyrimidiinijohdannaisen tai sen suolan.

5 Tämä keksintö tuottaa myös farmaseuttisen koostumuksen, joka sisältää kaavan (1) mukaisen pyrimidiinijohdannaisen tai sen suolan ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen.

Tämä keksintö tuottaa myös kaavan (1) mukaisen pyrimidiinijohdannaisen tai sen suolan käytön lääkkeenä.

10 Tämä keksintö tuottaa myös menetelmän endoteliinin aiheuttamien tautien hoitamiseksi, jolloin menetelmä on tunnettu siitä, että potilaalle annetaan tehokas määrä kaavan (1) mukaista pyrimidiinijohdannaista tai sen suolaa.

15 **Lyhyt selostus piirroksista**

Kuvio 1 on diagrammi, joka esittää yhdisteen 92 ET<sub>A</sub>-reseptoriantagonismia. Kuvio 2 on diagrammi, joka esittää yhdisteen 68 ET<sub>B</sub>-reseptoriantagonismia.

**Paras malli keksinnön toteuttamiseksi**

20 Tässä keksinnössä termiä "alempi" käytetään osoittamaan, että hiiliatomien lukumäärä on välillä 1 - 6.

Kaavassa (1) ryhmien R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> ja R<sup>9</sup> esittämiin alempiin alkyyliryhmiin sisältyvät lineaariset, haarautuneet tai sykliset alkyyliryhmät, joilla on 25 1 - 6 hiiliatomia, ja esimerkkeihin niistä sisältyvät metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli, n-pentyyli, n-heksyyli, syklopropyyli, syklopentyyli ja sykloheksyyli.

30 Luetelluista ryhmistä R<sup>1</sup> on edullisesti isopropyyli tai tert-butyyli, jolloin tert-butyyli on erityisen edullinen.

Ryhmien R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> esittämiin alempiin alkoksyyliiryhmiin sisältyvät lineaariset, haarautuneet tai sykliset alkoksyyliiryhmät, joilla on 1 - 6 hiiliatomia, ja esimerk-

keihin niistä sisältyvät metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi ja n-butoksi.

Esimerkkeihin fenyyliiryhmästä, jolla voi olla substituentti ja jota esittää  $R^7$ , sisältyvät fenyyliiryhmät, jotka on substituoitu  $C_{1-6}$ -alkyyliiryhmillä,  $C_{1-6}$ -alkoksyyliryhmillä tai halogeeniatomeilla. Erityisiin esimerkkeihin tällaisista fenyyliiryhmistä sisältyvät metyylifenyyli, etyylifenyyli, isopropyylifenyyli, metoksifenyyli, etoksifenyyli, kloorifenyyli, bromifenyyli ja fluorifenyyli.

Aralkyyliiryhmiin, joilla voi olla substituentteja ja joita esittävät  $R^7$ ,  $R^8$  ja  $R^9$ , sisältyvät fenyylialkyyliiryhmät, naftyylialkyyliiryhmät, bifenyylialkyyliiryhmät ja indanyyliiryhmät. Nämä ryhmät voivat olla substituoituja hydroksilla,  $C_{1-6}$ -alkyyllillä,  $C_{1-6}$ -alkoksyyllillä,  $C_{1-3}$ -alkyleenidioksilla, halogeenilla, nitrolla, trifluorimetyyllillä tai syaaniryhmillä. Esimerkkeihin aralkyyliiryhmien alkyyliosuuksista sisältyvät  $C_{1-6}$ -alkyyliiryhmät. Aralkyyliiryhmät voivat olla substituoituja 1 - 3 ryhmällä edellä mainituista substituentteista. Nämä substituentit voivat olla substituoituja aralkyyliiryhmän joko aryyliosuuteen tai alkyyliosuuteen liittyen. Erityisiin esimerkkeihin aralkyyliiryhmistä, joilla voi olla substituentteja, sisältyvät bentsyyli-, fenetyyli-, fenyylipropyyli-, naftyyli-metyyli-, naftyyli-etyyli-, bifenyyli-metyyli- ja indan-1-yyli-ryhmät, ja nämä ryhmät voivat olla substituoituja 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu ryhmistä, jotka käsittävät kloorin ja fluorin, metoksi-, etoksi-, metyyli-, etyyli-, nitro-, syaani- ja trifluorimetyyli-ryhmät.

Alempiin alkyyliiryhmiin, joilla voi olla substituentteja ja joita esittävät  $R^8$  ja  $R^9$ , sisältyvät ryhmien  $R^1$  -  $R^9$  yhteydessä lueteltujen alempien alkyyliiryhmien lisäksi alkyyliiryhmät, jotka on substituoitu 1 - 3 halogeeniatomilla, hydroksyyli-ryhmällä jne.

Alempiin alkenyyliiryhmiin, joilla voi olla substituentteja, sisältyvät lineaariset, haarautuneet tai sykli-

set alkenyyyliryhmät, joilla on 2 - 6 hiiliatomia, sekä samat ryhmät, jotka on substituoitu 1 - 3 halogeeniatomilla, hydroksyyyliryhmällä jne. Spesifisiin esimerkkeihin sisältyvät vinyyli-, propenyyl- ja isobutenyyyliryhmät.

5           Esimerkkejä aryyyliryhmästä voivat olla fenyyli tai naftyyli, jotka voivat olla substituoituja 1 - 3 C<sub>1-6</sub>-alkyyli-ryhmällä, C<sub>2-6</sub>-alkenyyliryhmällä, C<sub>1-6</sub>-alkoksyyliryhmällä, C<sub>1-6</sub>-alkyyli-tyrioryhmällä, halogeeniatomeilla, hydroksiryhmillä, aminoryhmillä, nitroryhmillä, alkoksikarbonyyliryhmillä tai C<sub>1-6</sub>-haloalkyyli-ryhmillä jne. Erityisiin esimerkkeihin aryyyliryhmästä, jolla voi olla substituentti, sisältyvät fenyyli, naftyyli, mono- tai dikloorifenyyli, mono- tai difluorifenyyli, mono-, di- tai trimetoksifenyyli, mono- tai dimetyylifenyyli, mono- tai dietyylifenyyli, 10           mono- tai di-isopropyylifenyyli, tert-butyyylifenyyli, isopropenyylifenyyli, hydroksifenyyli, nitrofenyyli, aminofenyyli, etoksikarbonyylifenyyli ja metyyli-tyiofenyyli.

            Esimerkkeihin aminoryhmistä, joilla voi olla substitutetteja ja joita esittävät R<sup>8</sup> ja R<sup>9</sup>, sisältyvät aryyliaminoryhmät, heterosykliset aminoryhmät, alkyliaminoryhmät ja alkenyyliaminoryhmät. Erityisesti voidaan mainita fenyyliaminoryhmät, C<sub>1-6</sub>-alkyyli-llä substituoidut fenyyliaminoryhmät, pyridyyliaminoryhmät ja C<sub>1-6</sub>-alkyyliaminoryhmät.

25           Esimerkkeihin heterosyklisestä ryhmästä, jolla voi olla substituentti, tai heterosyklisestä alkyyliryhmästä, jolla voi olla substituentti, sisältyvät furyyliryhmät, tienyyli-ryhmät, pyratsolyyliryhmät, tiatsolyyliryhmät, tiadiatsolyyliryhmät, imidatsolyyliryhmät, pyridyyli-ryhmät, pyrimidinyyliryhmät, pyratsinyyliryhmät, furyyli-alkyyli-ryhmät, tienyyli-alkyyli-ryhmät, pyratsolyyli-alkyyli-ryhmät, tiatsolyyli-alkyyli-ryhmät, imidatsolyyli-alkyyli-ryhmät, pyridyyli-alkyyli-ryhmät ja pyrimidinyyli-alkyyli-ryhmät ja nämä ryhmät voivat olla substituoituja C<sub>1-6</sub>-alkyyli-ryhmillä, C<sub>1-6</sub>-alkoksyyliryhmillä, C<sub>1-6</sub>-haloalkyyli-ryhmillä tai 35

halogeeniatomeilla. Erityisiin esimerkkeihin sisältyvät  
 furyyliryhmät, tienyylliryhmät, pyratsolyyliryhmät, tiatso-  
 lyyliryhmät, pyridyyliryhmät, pyrimidinyyliryhmät, pyrat-  
 sinyyliryhmät, furfuryyliryhmät, tienyyylimetyyliryhmät,  
 5 pyratsolyylimetyyliryhmät, tiatsolyylimetyyliryhmät, imi-  
 datsolyylimetyyliryhmät, pyridyylimetyyliryhmät ja pyrimi-  
 dinyylimetyyliryhmät, jotka kaikki voivat olla substituoi-  
 tuja ryhmällä, joka on valittu ryhmästä, joka käsittää  
 metyylin, etyylin, metoksin, etoksin, kloorin, fluorin ja  
 10 trifluorimetyylin.

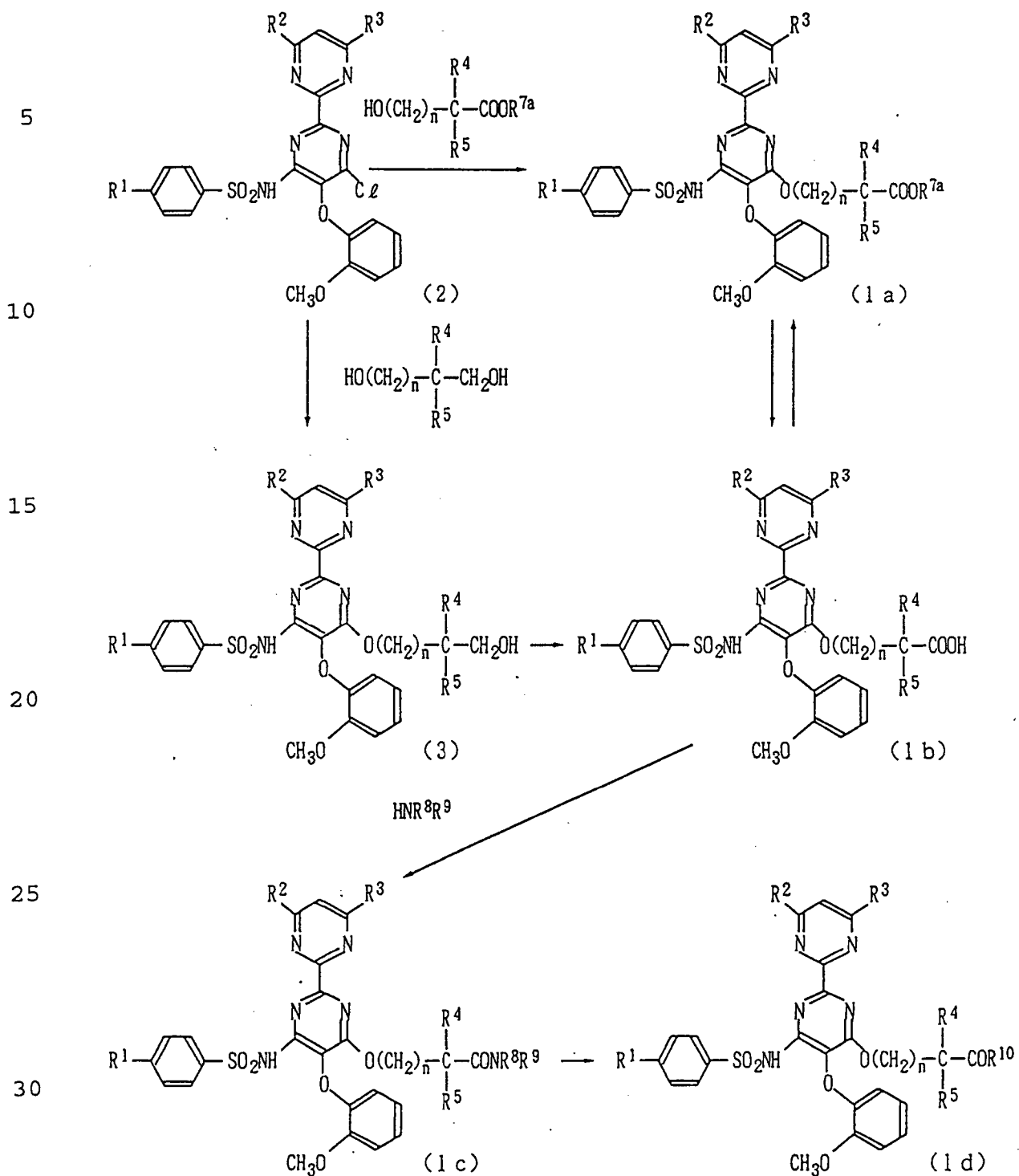
Esimerkkeihin ryhmän  $-NR^8R^9$  muodostamasta 5 - 7-jä-  
 senisestä renkaasta sisältyvät pyrrolidinyyliryhmät, pi-  
 peridinyyliryhmät ja perhydroatsepinyyliryhmät.

Tämän keksinnön yhdisteen (1) suolat eivät ole eri-  
 15 tyisen rajoitettuja, mikäli ne ovat farmaseuttisesti hy-  
 väksyttäviä. Esimerkkeihin suoloista sisältyvät kivennäis-  
 happosuolat, kuten suolahapposuolat ja rikkihapposuolat;  
 orgaanisten happojen suolat, kuten etikkahapposuolat, ok-  
 saalihapposuolat ja sitruunahapposuolat; alkalimetallisuo-  
 20 lat, kuten natriumsuolat ja kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuo-  
 lat, kuten kalsiumsuolat ja magnesiumsuolat; ja or-  
 gaanisen emästen suolat, kuten 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]un-  
 dek-7-eenisuolat (DBU-suolat).

Tämän keksinnön yhdiste (1) käsittää myös sen hyd-  
 25 raatit ja solvaatit.

Tämän keksinnön yhdiste (1) voidaan valmistaa seu-  
 raavan reaktiokaavion mukaisesti.

## Reaktiokaavio (A)



jolloin ryhmillä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  ja symbolilla  $n$  on samat merkitykset kuin edellä on määritetty,  $R^{7a}$  esittää alempaa alkyyliryhmää, substituotua tai substituomatonta fenyyli-ryhmää tai substituotua tai substituomatonta aralkyyli-ryhmää ja  $R^{10}$  esittää alempaa alkyyliryhmää.

Lyhyesti sanottuna yhdiste (2) saatetaan reagoimaan

hydroksirasvahappoesterin  $[\text{HO}(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}-\text{COOR}^{7a}]$ , kanssa, jotta

saadaan yhdiste (1a). Yhdiste (2) saatetaan reagoimaan it-

senäisesti alkoholin  $[\text{HO}(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{OH}]$ , kanssa, jotta saa-

daan yhdiste (3), ja näin saatu yhdiste (3) hapetetaan yhdisteen (1b) saamiseksi. Yhdisteet (1a) ja (1b) ovat

muutettavissa keskenään toisikseen hydrolyysin tai esteröinnin kautta. Kun yhdiste (1b) saatetaan reagoimaan amiinin  $[\text{HNR}^8\text{R}^9]$  kanssa, saadaan yhdiste (1c). Saatu yhdiste (1c) tuottaa yhdisteen (1d) nukleofiilisen reaktion kautta käyttämällä metalliorganista reagenssia.

Yhdisteet (2) ja (3) ovat tunnettuja yhdisteitä ja niitä voidaan saada käyttämällä tunnettua menetelmää (katso nähtäväksi asetettu JP-patenttihakemus (kokai) 5-222 003). Edellä kuvatun reaktiokaavion kukin vaihe selostetaan seuraavaksi.

Menetelmä yhdisteen (1a) saamiseksi yhdisteestä (2):

Yhdiste (2) voidaan saattaa reagoimaan hydroksirasvahappoesterin kanssa käyttämättä liuotinta tai polaarisessa liuottimessa, kuten  $N,N$ -dimetyyli-formamidissa (DMF) tai dimetyylisulfoksidissa (DMSO), emäksen, kuten natriumin, natriumhydridin, kaliumhydridin, kalium- $t$ -butoksidin tai kaliumkarbonaatin, läsnä ollessa.

Menetelmä yhdisteen (1b) saamiseksi yhdisteestä (3):

5 Yhdiste (3) voidaan saattaa polaariseen liuottimeen, kuten DMF:iin, asetoniin jne., ja hapettaa käyttämällä hapetinta, kuten kromaattia, esimerkiksi pyridiniumdikromaattia (PDC), ja Jonesin reagenssia, ruteenikloridinaatriumperjodidia jne.

Menetelmä yhdisteen (1b) saamiseksi yhdisteestä (1a):

10 Yhdiste (1a) voidaan saattaa tavanomaiseen hydrolyysiin käyttämällä esimerkiksi emästä (NaOH:a, KOH:a jne.).

Menetelmä yhdisteen (1a) saamiseksi yhdisteestä (1b):

15 Yhdiste (1b) voidaan esteröidä: (1) käyttämällä happokatalyyttiä (esim. rikkihappoa, suolahappoa, p-tolu-eenisulfonihappoa); (2) käyttämällä vedenpoisto-kondensatioainetta (käyttämällä vedenpoisto-kondensatioainetta, kuten disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCC) tai 1-(3-dime-  
20 tyyliaminopropyli)-3-etyylikarbodi-imidiä (WSC) dimetyyliaminopyridiinin läsnä ollessa tai ilman sitä), (3) happokloridimenetelmän avulla käyttämällä tionyylikloridia tai oksalyylikloridia, (4) happoanhydridiseosmenetelmän avulla käyttämällä etyylikloorikarbonaattia, isobutyyliekloorikarbonaattia jne. ja (5) käyttämällä menetelmää, jossa alkoholiosuus aktivoidaan tionyylikloridilla jne.

Menetelmä yhdisteen (1c) saamiseksi yhdisteestä (1b):

30 Yhdiste (1b) voidaan amidoida (amidify): (1) käyttämällä vedenpoisto-kondensatioainetta, kuten DCC:tä tai WSC:tä, (2) menetelmän avulla, jossa käytetään aktiivista esterä (fenyyliesteriä, kuten p-nitrofenyyliesteriä, n-hydroksibentsotriatsoliesteriä, n-hydroksisukkinimidiesteriä jne.), joka on valmistettu käyttämällä edellä  
35 mainittua vedenpoisto-kondensatioainetta, (3) happoklori-

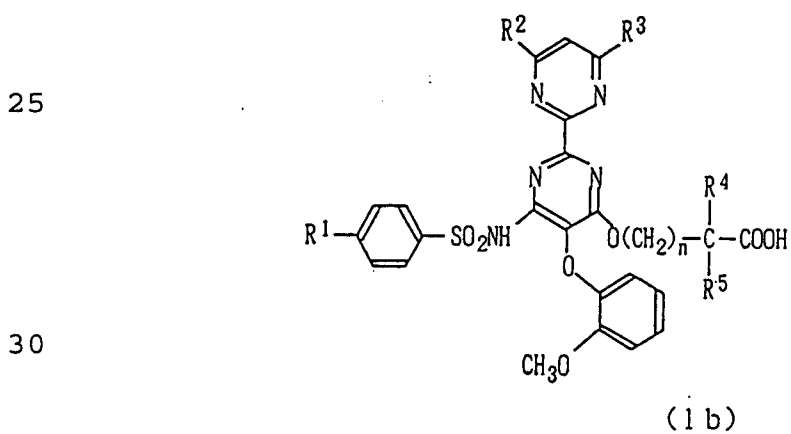
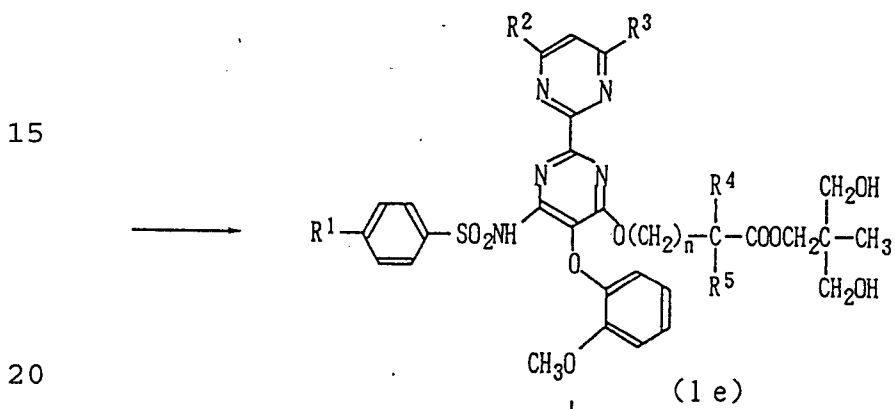
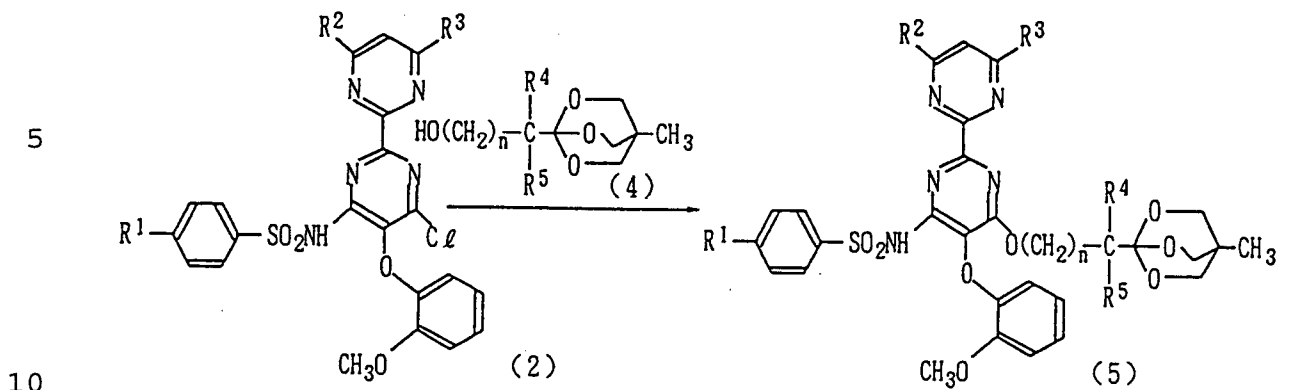
dimenetelmän avulla käyttämällä tionyylikloridia tai oksa-  
lyylikloridia, (4) happoanhydridiseosmenetelmän avulla  
käyttämällä etyylikloorikarbonaattia, isobutylikloori-  
karbonaattia jne., (5) menetelmän avulla, jossa käytetään  
5 Woodward K -reagenssia ja (6) menetelmän avulla, jossa  
käytetään reagenssia, jota käytetään tavallisesti amidoin-  
tiin (amidification) (kuten n-etyyli-2'-hydroksibentsoi-  
soksatsoliumtrifluoriboraatti-, n-etyyli-5-fenyyli-isok-  
satsolium-3'-sulfonaatti-, 1-etoksikarbonyyli-2-etoksi-  
10 1,2-dihydroksikinoliini-, bentsotriatsolyyli-N-hydroksi-  
trisdimetyyliaminofosfoniumheksafluorifosfaattisuoloja ja  
difenyylifosforyyliatsidia).

Menetelmä yhdisteen (1d) saamiseksi yhdisteestä  
(1c):

15 Yhdiste (1c) voidaan alkyloida käyttämällä mitä ta-  
hansa seuraavista metalliorganisisista reagensseista (a) -  
(d): (a) orgaanisia magnesiumreagensseja, (b) orgaanisia  
litiumreagensseja, (c) orgaanisia kuparireagensseja ja (d)  
orgaanisia sinkkireagensseja.

20 Tämän keksinnön yhdiste (1b) voidaan myös valmistaa  
seuraavan reaktiokaavion (B) tai (C) avulla.

## Reaktiokaavio (B):

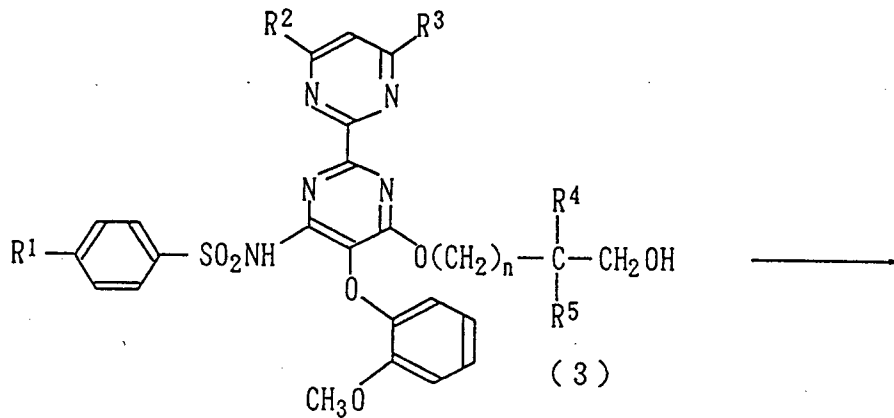


jolloin ryhmillä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ja symbolilla  $n$  on samat merkitykset kuin edellä on määritelty.

Lyhyesti sanottuna yhdiste (2) saatetaan reagoimaan alkoholin (4) kanssa eetteriyhdisteen (5) saamiseksi. Kun yhdiste (5) saatetaan hydrolyysiin, saadaan yhdiste (1e). Kun yhdisteen (1e) esteriosuus on hydrolysoitu, saadaan yhdiste (1b).

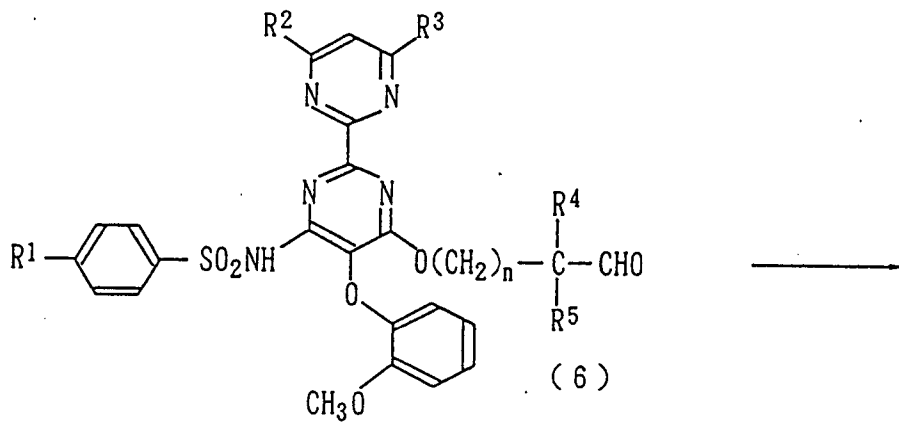
Reaktiokaavio (C):

10



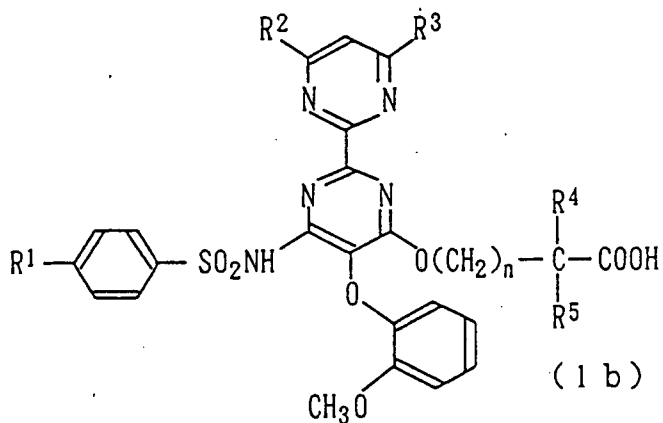
15

20



25

30



35

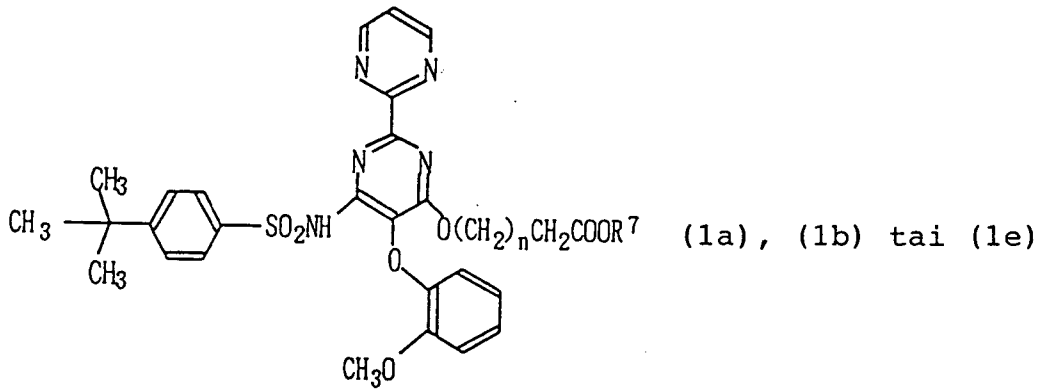
jolloin ryhmillä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ja symbolilla  $n$  on samat merkitykset kuin edellä on määritelty.

Reaktiokaavion (C) mukaisesti yhdiste (3) hapetetaan sen muuttamiseksi aldehydiksi (6). Kun aldehydi (6) hapetetaan edelleen, saadaan yhdiste (1b).

Tämän keksinnön kaavan (1) mukaiset tyypilliset yhdisteet on esitetty seuraavissa taulukoissa 1 - 9. Taulukoissa Me tarkoittaa metyyliä, Et tarkoittaa etyyliä, t-Bu tarkoittaa tert-butyyliä, i-Pr tarkoittaa isopropyyliä, n-Pen tarkoittaa n-pentyyliä, n-Hex tarkoittaa n-heksyyliä ja Ph tarkoittaa fenyylä ja Bn tarkoittaa bentsyyliä.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18



Taulukko 1

Yhdiste nro	n	R <sup>7</sup>
1	0	Et
2	0	H
3	1	H
4	2	H
5	3	H
6	3	i-Pr
7	1	Bn
8	1	n-Hex
9	1	Et
10	0	Bn
11	2	
12	0	
66	0	Me
67	2	Me
69	1	i-Pr
108	1	Me
109	1	

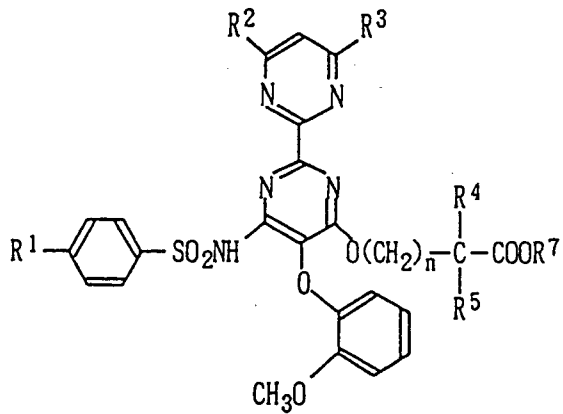
15

20

25

30

35



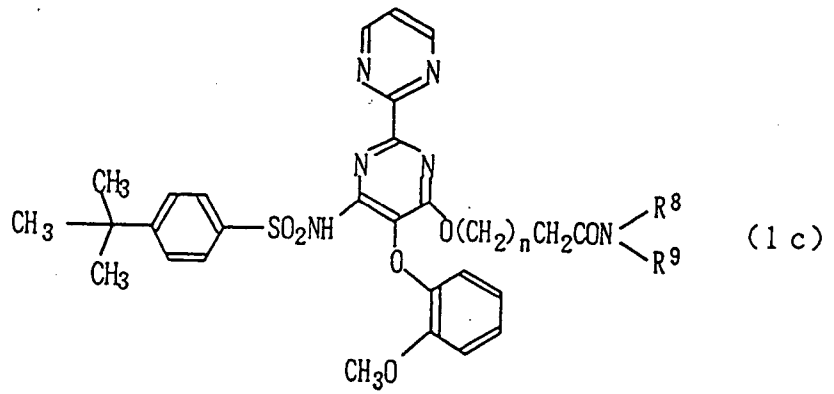
Taulukko 2

15

Yhdiste nro	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>
110	t-Bu	H	H	1	Me	Me	H
111	t-Bu	H	H	1	Et	Et	H
112	t-Bu	H	H	1	H	Me	H
117	t-Bu	Me	Me	1	H	H	H
118	t-Bu	EtO	EtO	1	H	H	H
119	t-Bu	i-PrO	i-PrO	1	H	H	H
124	i-Pr	H	H	1	H	H	H

20

5



10

Taulukko 3

15

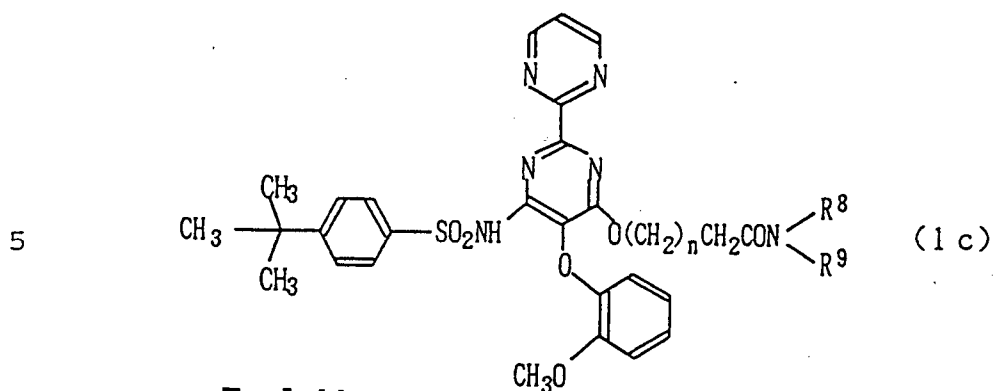
20

25

30

35

Yhdiste nro	n	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
13	1	H	H
14	1	H	Bn
15	0	H	Bn
16	2	H	Bn
17	1	H	-CH <sub>2</sub> --OMe
18	1	H	Ph
19	3	H	Bn
20	1	H	-CH <sub>2</sub> -
21	1	H	-CH <sub>2</sub> --Cl
22	1	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
23	1	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> --OMe
24	0	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
25	2	H	Ph
26	1	H	-OMe
27	1	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
28	1	H	-Cl
29	2	H	-Cl
30	2	H	-Cl
31	0	H	-Cl
32	0	H	-Cl



Taulukko 4

10

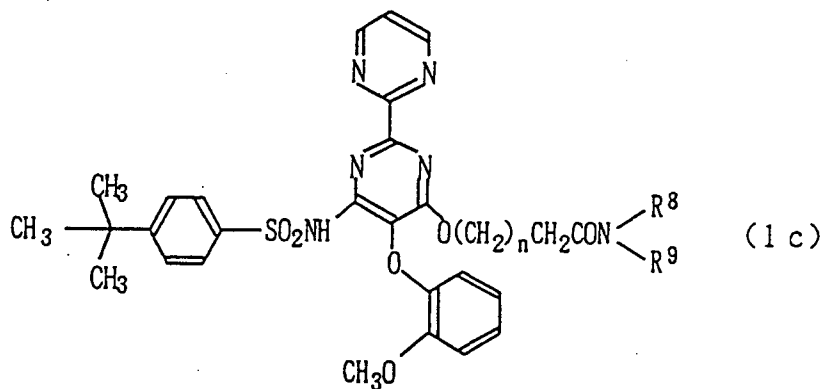
Yhdiste nro	n	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
33	1	H	
34	1	H	
35	0	H	
36	0	H	
37	2	H	
38	2	H	
39	0	H	
40	3	H	
41	3	H	
42	1	H	
43	1	H	
44	3	H	
45	1		
46	3	H	
47	3	H	
48	1	H	
49	1	H	
50	1	H	
51	1	H	
52	2	H	

20

25

30

5



Taulukko 5

10

Yhdiste nro	n	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
53	1	H	
54	0		
55	1	H	
56	1	H	
57	1	H	
58	1	Me	
59	1	Me	
60	1	H	
61	1	H	
62	0	H	
63	0	H	
64	1	H	
65	1	H	
68	1	H	
70	1	H	
71	1	H	
72	1	H	

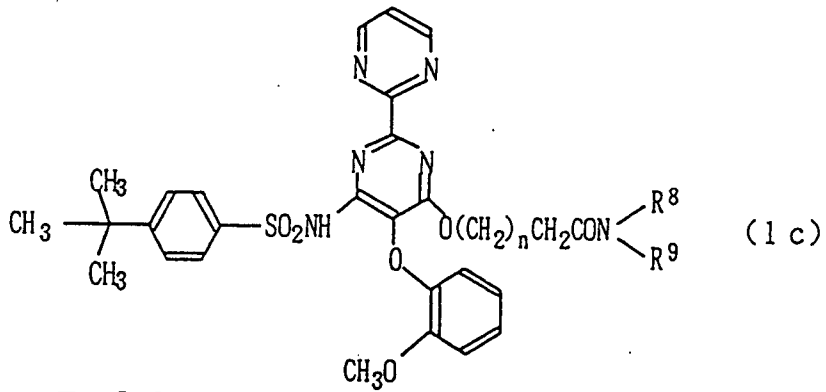
20

25

30

35

5

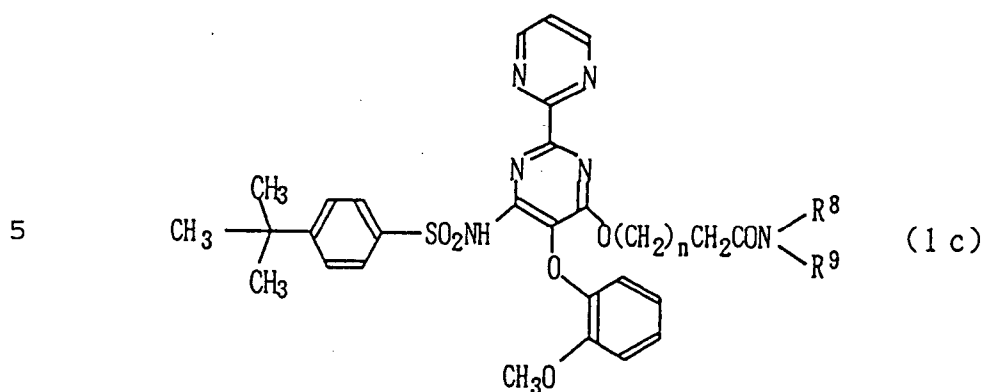


Taulukko 6

10

Yhdiste nro	n	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
73	1	H	
74	1	H	
75	1	H	
76	1	H	
77	1	H	Me
78	1	Me	Me
79	1	H	
80	1	H	
81	1	H	
82	1	H	
83	1	H	
84	1	H	
85	1	H	
86	1	H	
87	1	H	

35



Taulukko 7

10

Yhdiste nro	n	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
88	1	H	
89	1	H	
90	1	H	
91	1	H	
92	1	H	
93	1	H	
94	1	H	
95	1	H	
96	1	H	
97	0	H	
98	2	H	
99	1	H	
100	1	H	

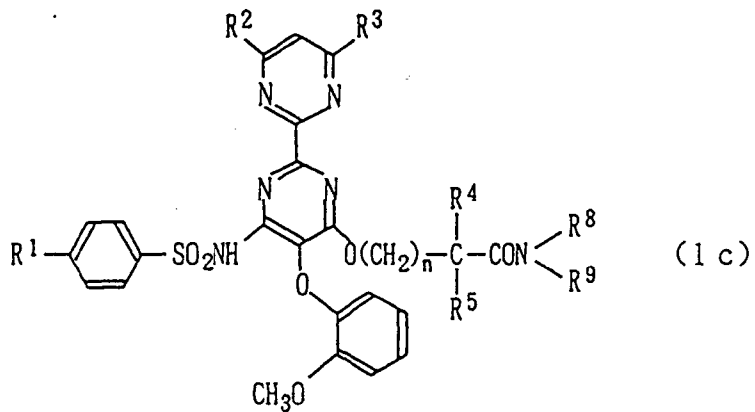
15

20

25

30





Taulukko 9

15

Yhdiste nro	R1	R2	R3	n	R4	R5	R8	R9
113	t-Bu	H	H	1	H	Me	H	
114	t-Bu	H	H	1	H	Me	H	
115	i-Pr	H	H	1	H	H	H	
116	i-Pr	H	H	1	H	H	H	
120	t-Bu	Me	Me	1	H	H	H	
121	t-Bu	Me	Me	1	H	H	H	
122	t-Bu	EtO	EtO	1	H	H	H	
123	t-Bu	i-PrO	i-PrO	1	H	H	H	

20

25

30

Tämän keksinnön pyrimidiinijohdannainen (1) tai sen suola, sen jälkeen kun mainittu yhdiste tai sen suola on käsitelty yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-  
 5 aineen kanssa tavanomaisen menetelmän mukaisesti, voidaan muodostaa erilaisiksi suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti käytettäviksi farmaseuttisiksi koostumuksiksi, jotka ovat kiinteätä, puolikiinteätä tai nestemäistä tyyppiä.

Esimerkkeihin suun kautta otettavista valmisteista sisältyvät tabletit, pillerit, rakeet, pehmeät ja kovat kapselit, jauheet, hienot rakeet, emulsiot, siirapit, pelletit ja eliksiirit. Esimerkkeihin ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavista valmisteista sisältyvät ruiskeet, tiputukset, transfuusiot, voiteet, lotionit, toonikumit, suihkeet, suspensiot, öljyt, emulsiot ja peräpuikot. Voidaan käyttää tunnettuja menetelmiä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, joka sisältää tämän keksinnön yhdisteen aktiivisena aineena ja voidaan myös käyttää tarvittaessa pinta-aktiivisia aineita, täyteaineita, väriaineita, hajua parantavia aineita, säilöntäaineita, stabi-  
 10 15 20 loimisaineita, puskuriaineita, suspension perusaineita, isotoonisia aineita jne.

Pyrimidiinijohdannaisen (1) tai sen suolan annettava määrä vaihtelee yhdisteen, hoidettavan tai ehkäistävän taudin, antotavan, potilaan iän ja oireiden, hoidon keston jne mukaan. Ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti käyttömäärä on edullisesti 0,01 - 30 mg/kg ihonalaista, laskimonsisäistä, lihaksensisäistä tai peräsuolen kautta tapahtuvaa käyttöä varten. Sitä vastoin suun kautta yhdistettä annetaan potilaalle edullisesti 0,01 - 100 mg/kg, edullisemmin 0,5 - 30 mg/kg.

#### **Esimerkit**

Seuraavaksi tätä esimerkkiä kuvataan yksityiskoh-  
 35 taisemmin esimerkkien avulla, joita ei pidä tulkita keksinnön rajoittamiseksi niihin.

**Esimerkki 1****(Yhdisteen 1 synteesi)**

Metallista natriumia (160 mg) lisättiin etyyli-  
 5 kolaattiin (5 g) ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan  
 huoneenlämpötilassa. Saatuun läpinäkyvään liuokseen lisät-  
 tiin 4-t-butyyli-N-[6-kloori-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-  
 pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidia (993  
 mg) ja seosta sekoitettiin 5 tunnin ajan 95 °C:n lämpöti-  
 10 lassa. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasettaattia ja sen  
 jälkeen se pestiin peräkkäin 1 N HCl:lla, vedellä ja kyl-  
 lästetyllä suolaliuoksella.

Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natrium-  
 sulfaattilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa.  
 Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografian  
 15 avulla (kloroformi-metanoli, 30:1), jolloin saatiin 732 mg  
 etyyli-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metok-  
 sifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]ase-  
 taattia vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,22(3H, t, J=7,1Hz), 1,29(9H, s), 4,01(3H, s),  
 20 4,18(2H, q, J=7,1Hz), 5,10(2H, s), 6,89(1H, brt, J=7,8Hz),  
 7,00(1H, brd, J=7,8Hz), 7,12(1H, brt, J=7,8Hz), 7,33(1H, brd, J=7,8Hz),  
 7,40(1H, t, J=4,6Hz), 7,41(2H, d, J=8,8Hz), 8,34(2H, m),  
 8,97(2H, d, J=4,6Hz)  
 25 IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1755, 1620, 1580, 1560, 1500, 1345, 1255, 1175,  
 1085, 750

**Esimerkki 2****(Yhdisteen 2 synteesi)**

Lisättiin 1 N NaOH:a (10 ml) yhdisteen 1 (625 mg)  
 30 liuokseen etanolissa (20 ml). Seosta sekoitettiin yön yli  
 huoneenlämpötilassa, sitten liuotin haihdutettiin alenne-  
 tussa paineessa. Lisättiin 1 N HCl:a (10 ml) ja seos uu-  
 tettiin kloroformilla (20 ml) ja sen jälkeen se pestiin  
 35 peräkkäin vedellä ja kyllestetyllä suolaliuoksella. Kui-

vaaminen vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkeväiminen alennetussa paineessa tuottivat 586 mg [6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]etikkahappoa vaaleankeltaisena jauheena.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,26(9H, s). 4,02(3H, s). 5,40(2H, s).

6,92(1H, dt, J=7, 9, 1, 5Hz). 7,02(1H, dd, J=7, 9, 1, 5Hz).

7,14(1H, dt, J=7, 9, 1, 5Hz). 7,34(1H, dd, J=7, 9, 1, 5Hz).

7,39(2H, d, J=8, 5Hz). 7,43(1H, t, J=4, 9Hz). 8,44(2H, d, J=8, 5Hz).

9,14(2H, d, J=4, 9Hz)

### Esimerkki 3

#### (Yhdisteen 3 synteesi)

Liuokseen, jossa oli 4-t-butyyli-N-[6-(3-hydroksi-propyylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidia (3,2 g) dimetyyliformamidissa (50 ml), lisättiin pyridiniumdikromaattia (31,9 grammaa). Seosta sekoitettiin 12 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten sitä täydennettiin pyridiniumdikromaattilla (10,6 g) ja sitten seosta sekoitettiin 12 tunnin ajan. Lisättiin etyyliasetaatia ja seos pestiin 1 N HCl:lla ja sitten vedellä. Orgaaninen kerros uutettiin kyllästetyllä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella ja vesipitoinen kerros pestiin etyyliasetaatilla. Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi laimealla HCl:lla ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella. Kuivaaminen vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkeväiminen alennetussa paineessa tuottivat 1,85 g 3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionihappoa vaaleankeltaisena jauheena.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>OD(4:1), ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,64(2H, t, J=6, 2Hz).

3,91(3H, s). 4,75(2H, t, J=6, 2Hz). 6,84(1H, dt, J=7, 9, 1, 5Hz).

6,96(1H, brd, J=7, 9Hz). 6,98(1H, dd, J=7, 9, 1, 5Hz).

7,09(1H. dt. J=7, 9.1, 5Hz). 7,43(2H. d. J=8, 8Hz).

7,50(1H. t. J=4, 9Hz). 8,31(2H. m). 9,02(2H. d. J=4, 9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400. 2965. 1730. 1620. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255.

1175. 1080. 750

5

#### Esimerkki 4

##### (Yhdisteen 4 synteesi)

Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen 4-t-butyyli-N-[6-(4-hydroksibutyylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyyli]bentseeni-sulfonamidia, jolloin saatiin 4-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]voihappo vaaleankeltaisena jauheena.

10

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm. TMS) : 1,29(9H. s). 1,95(2H. m). 2,25(2H. t. J=7, 2Hz).

15

3,90(3H. s). 4,52(2H. t. J=6, 1Hz). 6,84(1H. dt. J=7, 7.1, 5Hz).

6,96(1H. dd. J=7, 7.1, 5Hz). 6,97(1H. dd. J=7, 7.1, 5Hz).

7,09(1H. dt. J=7, 7.1, 5Hz). 7,42(2H. d. J=8, 6Hz).

7,45(1H. t. J=4, 9Hz). 8,34(2H. m). 9,06(2H. d. J=4, 9Hz)

20

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3305. 2965. 1735. 1685. 1615. 1565. 1500. 1335. 1260.

1165. 1115. 1075. 750

#### Esimerkki 5

##### (Yhdisteen 5 synteesi)

Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen 4-t-butyyli-N-[6-(5-hydroksipentyylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyyli]bentseeni-sulfonamidia, jolloin saatiin 5-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]pentaanihappo keltaisena jauheena.

25

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm. TMS) : 1,29(9H. s). 1,57(2H. m). 1,70(2H. m).

2,29(2H. t. J=7, 3Hz). 3,90(3H. s). 4,49(2H. t. J=6, 2Hz).

6,83(1H. dt. J=7, 8.1, 5Hz). 6,95(1H. dd. J=7, 8.1, 5Hz).

7,00(1H. brd. J=7, 8Hz). 7,08(1H. dt. J=7, 8.1, 5Hz). 7,43(2H. d. J=8, 6Hz).

35

7,46(1H. t. J=4, 9Hz). 8,33(2H. brd. J=8, 6Hz). 9,08(2H. d. J=4, 9Hz)

**Esimerkki 6****(Yhdisteen 6 synteesi)**

Väkevää rikkihappoa (2 tippaa) lisättiin yhdisteen 5 (41,3 mg) liuokseen isopropyylialkoholissa (2 ml). Seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, sitten liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetattiin ja seos pestiin peräkkäin kyllästetyllä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella, vedellä, 1 N HCl:lla ja kylästetyllä suolaliuoksella. Kuivaaminen vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöiminen alennetussa paineessa tuottivat 34,9 mg isopropyyli-5-[6-(4-t-butyyylifenyyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]pentanoaattia vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,19(6H, d, J=6,1Hz). 1,29(9H, s). 1,53(2H, m).

1,66(2H, m). 2,19(2H, t, J=7,3Hz). 3,91(3H, s). 4,48(2H, t, J=6,1Hz).

4,97(1H, sep, J=6,1Hz). 6,83(1H, dt, J=7,8,1,5Hz).

6,96(1H, dd, J=7,8,1,5Hz). 6,98(1H, brd, J=7,8Hz).

7,08(1H, dt, J=7,8,1,5Hz). 7,42(1H, t, J=4,9Hz).

7,42(2H, d, J=8,6Hz). 8,32(2H, m). 9,02(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965. 1725. 1620. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1170.

1080. 750

**Esimerkki 7****(Yhdisteen 7 synteesi)**

Esimerkissä 6 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja bentsyylialkoholia, jolloin saatiin bentsyyli-3-[6-(4-t-butyyylifenyyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionaatti vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,72(2H, t, J=6,1Hz). 3,90(3H, s).

4,80(2H, t, J=6,1Hz). 5,03(2H, s). 6,79(1H, dt, J=7,7,1,5Hz).

6,93(1H, dd, J=7,7,1,5Hz). 6,99(1H, brd, J=7,7Hz).

7,06(1H, dt, J=7,7,1,5Hz). 7,28(5H, m). 7,41(1H, t, J=4,9Hz).

7,42(2H, d, J=8,6Hz). 8,35(2H, m). 9,00(2H, d, J=4,9Hz)

**Esimerkki 8****(Yhdisteen 8 synteesi)**

Esimerkissä 6 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja n-heksyylialkoholia, jolloin saatiin n-heksyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionaatti vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 0,85(3H, t, J=6,8Hz), 1,25(6H, m), 1,29(9H, s),

1,54(2H, m), 2,68(2H, t, J=6,2Hz), 3,93(3H, s), 4,00(2H, t, J=6,7Hz),

4,78(2H, t, J=6,2Hz), 6,78~7,18(4H, m), 7,41(2H, d, J=8,6Hz),

7,42(1H, t, J=4,9Hz), 8,34(2H, m), 9,01(2H, d, J=4,9Hz)

**Esimerkki 9****(Yhdisteen 9 synteesi)**

Esimerkissä 6 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja etanolia, jolloin saatiin etyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionaatti vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,18(3H, t, J=7,2Hz), 1,29(9H, s),

2,67(2H, t, J=6,2Hz), 3,94(3H, s), 4,06(2H, q, J=7,2Hz),

4,78(2H, t, J=6,2Hz), 6,77~7,18(4H, m), 7,42(2H, d, J=8,5Hz),

7,42(1H, t, J=4,9Hz), 8,35(2H, m), 9,00(2H, d, J=4,9Hz)

**Esimerkki 10****(Yhdisteen 10 synteesi)**

Esimerkissä 6 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja bentsyylialkoholia, jolloin saatiin bentsyyli-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asettaatti vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 3,98(3H, s), 5,15(2H, s),

5,17(2H, s), 6,78(1H, dt, J=7,7,1,5Hz), 6,98(1H, dd, J=7,7,1,5Hz),

7,09(1H, dt, J=7,7,1,5Hz), 7,24(6H, m), 7,41(1H, t, J=4,9Hz),

7,42(2H, d, J=8,5Hz), 8,35(2H, m), 8,98(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1755, 1620, 1580, 1560, 1500, 1345, 1255, 1175, —  
1085, 750

**Esimerkki 11**

5 (Yhdisteen 11 synteesi)

Esimerkissä 6 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 4 ja 4-metoksibentsyylialkoholia, jolloin saatiin 4-metoksibentsyyli-4-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]butyraatti vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 1,93(2H, m), 2,17(2H, t, J=7,6Hz),

3,80(3H, s), 3,85(3H, s), 4,48(2H, t, J=6,0Hz), 5,00(2H, s),

6,77(1H, dt, J=7,7,1,5Hz), 6,87(2H, d, J=8,5Hz), 6,83~6,97(2H, m),

15 7,02(1H, dt, J=7,7,1,5Hz), 7,26(2H, d, J=8,5Hz), 7,42(1H, t, J=4,9Hz),

7,42(2H, d, J=8,5Hz), 8,35(2H, m), 9,01(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1730, 1615, 1580, 1560, 1500, 1340, 1250, 1170,

1080, 750

**Esimerkki 12**

20 (Yhdisteen 12 synteesi)

Yhdisteen 2 (40 mg) liuokseen metyleenikloridi-dimetyyli-formamidissa (3:1, 2 ml) lisättiin 3-kloorifenolia (45 ml), N,N-dimetyyliaminopyridiinia (1 mg) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-etyylikarbodi-imidi·HCl:a (16,3 mg) ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatettiin. Liuos pestiin peräkkäin kyllästetyllä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella, vedellä, 1 N HCl:lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistettiin preparatiivisen ohutkerroskromatografian avulla (Merck; eluentti: kloroformi-metanoli 10:1). Puhdistettu aine liuotettiin etyyliasetaatettiin ja liuos pestiin 1 N HCl:lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella, sitten se kuivattiin vedettömällä nat-

riumsulfaatilla. Kun liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, saatiin 3-kloorifenyyli-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asetatti vaaleankeltaisena öljynä.

5  $^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 3,98(3H, s), 5,26(2H, s),

6,84(1H, dt, J=7;8,1,5Hz), 6,95~7,04(2H, m).

7,10(1H, d, J=7,8,1,5Hz), 7,15~7,30(4H, m), 7,43(2H, d, J=8,6Hz),

7,45(1H, t, J=4,9Hz), 8,36(2H, m), 9,03(2H, d, J=4,9Hz)

10 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1780, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,  
1085, 750

### Esimerkki 13

#### (Yhdisteen 13 synteesi)

15 Yhdisteen 3 (21,8 mg) liuokseen dimetyyliformami-  
dissa (0,5 ml) lisättiin n-hydroksibentsotriatsolin ammo-  
niumsualetta (6,4 mg) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-  
etyylikarbodi-imidi·HCl:a (8,0 mg) ja seosta sekoitettiin  
2,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen li-  
sättiin etyyliasetaattia (10 ml) ja sen jälkeen se pestiin  
20 peräjälkeen 1 N HCl:lla, vedellä, kyllästetyllä NaHCO<sub>3</sub>:n  
vesiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella  
ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin  
haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistet-  
25 tiin preparatiivisen ohutkerroskromatografian avulla  
(eluentti: kloroformi-metanoli 5:1). Puhdistettu aine  
liuotettiin etyyliasetaattiin ja saatu liuos pestiin 1 N  
HCl:lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella, sitten se kui-  
vattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Kun liuotin haih-  
30 dutettiin alennetussa paineessa, saatiin 3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyri-  
midinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi (5,8 mg) vaa-  
leankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,60(2H, t, J=6,5Hz), 3,93(3H, s),

4,76(2H, t, J=6,5Hz), 6,80~7,17(4H, m), 7,44(2H, d, J=8,8Hz),

7,48(1H, t, J=4,9Hz), 8,36(2H, m), 9,01(2H, d, J=4,9Hz)

35

**Esimerkki 14****(Yhdisteen 14 synteesi)**

Yhdisteen 3 (100 mg) liuokseen dimetyyliformamidin ja metyleenikloridin 1:1 -seoksessa (8 ml) lisättiin n-hydroksibentsotriatsoli·H<sub>2</sub>O:ta (53,8 mg), bentsyyliamiinia (95,9 mg) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-etyylikarbodi-imidi·HCl:a (40 mg) ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetattiin (20 ml). Saatu liuos pestiin peräjälkeen kyllästetyllä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella, vedellä, 1 N HCl:lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Kun jäännös väkevöitiin alennetussa paineessa, saatiin n-bentsyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi (100,9 mg) öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1, 29(9H, s). 2, 67(2H, t, J=6, 5Hz). 3, 90(3H, s).  
 4, 39(2H, d, J=5, 9Hz). 4, 82(2H, t, J=6, 5Hz). 6, 75(1H, m).  
 6, 81(1H, dt, J=7, 8.1, 5Hz). 6, 94(1H, dd, J=7, 8.1, 5Hz).  
 6, 97(1H, brd, J=7, 8Hz). 7, 08(1H, dt, J=7, 8.1, 5Hz). 7, 14~7, 25(5H, m).  
 7, 36(1H, t, J=4, 9Hz). 7, 42(2H, d, J=8, 6Hz). 8, 35(2H, m).  
 8, 87(2H, d, J=4, 9Hz)

**Esimerkki 15****(Yhdisteen 15 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja bentsyyliamiinia, jolloin saatiin n-bentsyyli-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-asetamidi vaaleankeltaisena jauheena.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1, 29(9H, s). 3, 68(3H, s). 4, 29(2H, d, J=6, 1Hz).  
 5, 02(2H, s). 6, 20(1H, m). 6, 69(1H, dt, J=7, 8.1, 5Hz).  
 6, 78(1H, dd, J=7, 8.1, 5Hz). 6, 90(1H, brd, J=7, 8Hz).  
 6, 97(1H, dt, J=7, 8.1, 5Hz). 7, 05~7, 33(5H, m). 7, 43(1H, t, J=4, 9Hz).  
 7, 44(2H, d, J=8, 5Hz). 8, 38(2H, m). 8, 98(2H, d, J=4, 9Hz)

**Esimerkki 16****(Yhdisteen 16 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 4 ja bentsyyliamiinia, jolloin saatiin n-bentsyyli-4-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-butyramidi vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,01(4H, m). 3,82(3H, s).

4,35(2H, d, J=5,6Hz). 4,49(2H, m). 5,85(1H, m). 6,74(1H, dt, J=7,7.1,5Hz).

6,81~6,90(2H, m). 6,96(1H, dt, J=7,7.1,5Hz). 7,16~7,32(5H, m).

7,40(1H, t, J=4,9Hz). 7,43(2H, d, J=8,5Hz). 8,35(2H, m).

8,96(2H, d, J=4,9Hz)

**Esimerkki 17****(Yhdisteen 19 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 5 ja bentsyyliamiinia, jolloin saatiin n-bentsyyli-5-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-pentanamidi vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 1,52~1,76(4H, m).

2,22(2H, t, J=7,0Hz). 3,89(3H, s). 4,35(2H, d, J=5,9Hz).

4,53(2H, t, J=5,9Hz). 6,36(1H, m). 6,79(1H, t, J=7,6Hz).

6,88~6,98(2H, m). 7,04(1H, t, J=7,7Hz). 7,12~7,29(5H, m).

7,37(1H, t, J=4,6Hz). 7,43(2H, d, J=8,6Hz). 8,36(2H, m).

8,92(2H, d, J=4,6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1650, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1080, 750

**Esimerkki 18****(Yhdisteen 24 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja fenetyyliamiinia, jolloin saatiin n-fenetyyli-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-

metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asetamidi vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,65(2H, t, J=7,1Hz). 3,32(2H, m).  
 3,81(3H, s). 4,96(2H, s). 5,98(1H, m). 6,75(1H, dt, J=7,8,1,5Hz).  
 5 6,79(1H, dd, J=7,8,1,5Hz). 6,93(1H, dd, J=7,8,1,5Hz). 7,01~7,20(6H, m).  
 7,45(1H, t, J=4,9Hz). 7,45(2H, d, J=8,6Hz). 8,37(2H, m).  
 9,01(2H, d, J=4,9Hz)

#### Esimerkki 19

10 (Yhdisteen 25 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 4 ja aniliinia, jolloin saatiin n-fenyyli-4-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]butyramidi vaaleankeltaisena jauheena.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,06(2H, m). 2,20(2H, m).  
 3,90(3H, s). 4,53(2H, t, J=5,6Hz). 6,80~7,31(6H, m). 7,34~7,48(5H, m).  
 7,63(1H, m). 8,37(2H, m). 8,94(2H, d, J=4,9Hz)

20 IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965. 1670. 1620. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175.  
 1080. 755

#### Esimerkki 20

(Yhdisteen 29 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 4 ja 2-metoksianiliinia, jolloin saatiin N-(2-metoksifenyyli)-4-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]butyramidi vaaleankeltaisena jauheena.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,04(2H, m). 2,13(2H, m).  
 3,85(3H, s). 3,88(3H, s). 4,55(2H, t, J=5,6Hz). 6,81~7,01(6H, m).  
 7,02(1H, dt, J=7,7,1,5Hz). 7,11(1H, dt, J=7,7,1,5Hz).  
 7,41(1H, t, J=4,9Hz). 7,43(2H, d, J=8,8Hz). 8,31(2H, m).  
 8,99(2H, d, J=4,9Hz)

**Esimerkki 21****(Yhdisteen 30 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 4 ja 3-kloorianiliinia, jolloin saatiin

5 N-(3-kloorifenyyli)-4-[6-(4-t-butyylifenyyli)sulfonyyliami-  
no)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidi-  
nyylioksi]butyramidi värittömänä jauheena.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm. TMS) : 1,29(9H, s), 2,06(2H, m), 2,23(2H, t, J=7, 1Hz),

3,90(3H, s), 4,55(2H, t, J=5, 6Hz), 6,86(1H, dt, J=7, 8, 1, 5Hz),

6,95(1H, dd, J=7, 8, 1, 5Hz), 6,98(1H, dd, J=7, 8, 1, 5Hz), 7,04(1H, m),

7,11(1H, dt, J=7, 8, 1, 5Hz), 7,17(1H, t, J=8, 1Hz), 7,28(1H, m),

7,41(1H, t, J=4, 9Hz), 7,43(2H, d, J=8, 8Hz), 7,55(1H, brs), 8,33(2H, m),

8,95(2H, d, J=4, 9Hz)

**Esimerkki 22****(Yhdisteen 31 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja 2-metoksianiliinia, jolloin saatiin

20 N-(2-metoksifenyyli)-[6-(4-t-butyylifenyyli)sulfonyyliami-  
no)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidi-  
nyylioksi]asetamidi värittömänä jauheena.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm. TMS) : 1,29(9H, s), 3,58(3H, s), 3,99(3H, s),

5,20(2H, s), 7,30~7,67(7H, m), 7,36~7,48(3H, m),

8,26(1H, dd, J=8, 1, 1.5Hz), 8,37(2H, m), 8,69(1H, brs),

9,00(2H, d, J=4, 6Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1695, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1085, 750

**Esimerkki 23****(Yhdisteen 32 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja 3-kloorianiliinia, jolloin saatiin

30 N-(3-kloorifenyyli)-[6-(4-t-butyylifenyyli)sulfonyyliami-  
no)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidi-  
nyylioksi]asetamidi värittömänä jauheena.

35

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 3,90(3H, s), 5,09(2H, s),  
 6,88(1H, dt, J=7,7, 1,5Hz), 6,95~7,10(3H, m), 7,14(1H, dt, J=7,7, 1,5Hz),  
 7,19(1H, t, J=7,9Hz), 7,32(1H, t, J=1,8Hz), 7,37(2H, m),  
 7,44(2H, d, J=8,8Hz), 7,48(1H, t, J=4,9Hz), 8,35(2H, m),  
 9,04(2H, d, J=4,9Hz)

**Esimerkki 24****(Yhdisteen 35 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja aniliinia, jolloin saatiin n-fenyylisulfonyliamino-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asetamidivaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 3,86(3H, s), 5,11(2H, s),

6,85(1H, dt, J=7,7, 1,5Hz), 6,98(1H, dd, J=7,7, 1,5Hz),  
 7,01(1H, brd, J=7,7Hz), 7,05~7,14(2H, m), 7,22~7,38(4H, m),  
 7,43(2H, d, J=8,5Hz), 7,45(1H, t, J=4,9Hz), 8,38(2H, m),  
 9,01(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1700, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,  
 1085, 755

**Esimerkki 25****(Yhdisteen 36 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja 1-naftaleenimetyyliamiinia, jolloin saatiin N-(1-naftyylimetyyli)-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asetamidi vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 3,58(3H, s), 4,78(2H, d, J=5,6Hz),

5,05(2H, s), 6,30(1H, m), 6,42(1H, dt, J=7,8, 1,5Hz),  
 6,56(1H, dd, J=7,8, 1,5Hz), 6,72(2H, m), 7,26(1H, m), 7,35~7,50(6H, m),  
 7,78~7,88(3H, m), 8,34(2H, m), 8,94(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1675, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,  
 1085, 750

**Esimerkki 26****(Yhdisteen 37 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 4 ja 3-metoksibentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(3-metoksibentsyyli)-4-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]butyramidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,01(4H, m), 3,74(3H, s),

3,83(3H, s), 4,33(2H, d,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 4,49(2H, m), 5,88(1H, m),

6,70~6.81(5H, m), 6,87(1H, dd,  $J=7,8,1,5\text{Hz}$ ),

6,98(1H, dt,  $J=7,8,1,5\text{Hz}$ ), 7,18(1H, dt,  $J=7,8,1,5\text{Hz}$ ),

7,41(1H, t,  $J=4,9\text{Hz}$ ), 7,43(2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 8,33(2H, m),

8,94(2H, d,  $J=4,9\text{Hz}$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1615, 1580, 1560, 1500, 1340, 1260, 1170,

1080, 750

**Esimerkki 27****(Yhdisteen 38 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 4 ja 2-kloorifenetyyliamiinia, jolloin saatiin N-(2-kloorifenetyyli)-4-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]butyyliamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 1,95(4H, m), 2,90(2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ),

3,46(2H, m), 3,87(3H, s), 4,45(2H, m), 5,62(1H, m),

6,76(1H, dt,  $J=7,8,1,5\text{Hz}$ ), 6,87(1H, dd,  $J=7,8,1,5\text{Hz}$ ),

6,91(1H, dd,  $J=7,8,1,5\text{Hz}$ ), 6,99(1H, dt,  $J=7,8,1,5\text{Hz}$ ),

7,05~7,19(3H, m), 7,30(1H, m), 7,43(1H, t,  $J=4,9\text{Hz}$ ),

7,43(2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 8,33(2H, m), 9,00(2H, d,  $J=4,9\text{Hz}$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1080, 755

**Esimerkki 28****(Yhdisteen 40 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 5 ja 2-metoksibentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(2-metoksibentsyyli)-5-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]pentanamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell$  s. ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 1,56(2H, m), 1,65(2H, m),

2,15(2H, t, J=7,2Hz), 3,75(3H, s), 3,88(3H, s), 4,38(2H, d, J=5,6Hz),

4,50(2H, t, J=6,1Hz), 6,30(1H, m), 6,73~6,97(5H, m),

7,03(1H, dt, J=7,8, 1.5Hz), 7,15 ~7,24(2H, m), 7,39(1H, t, J=4,9Hz),

7,43(2H, d, J=8,6Hz), 8,32(2H, m), 8,96(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2960, 1650, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1245, 1175,

1080, 755

**Esimerkki 29****(Yhdisteen 41 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 5 ja 3-klooribentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(3-klooribentsyyli)-5-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]pentanamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell$  s. ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 1,69(4H, m), 2,24(2H, t, J=6,6Hz)

3,90(3H, s), 4,32(2H, d, J=5,9Hz), 4,54(2H, t, J=6,0Hz), 6,51(1H, m),

6,80(1H, brt, J=8,3Hz), 6,94(2H, m), 7,00~7,20(5H, m),

7,39(1H, t, J=4,9Hz), 7,43(2H, d, J=8,8Hz), 8,32(2H, m),

8,93(2H, d, J=4,9Hz)

**Esimerkki 30****(Yhdisteen 51 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-metyylibentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(2-metyylibentsyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]pentanamidi vaaleankeltaisena öljynä.

sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s), 2, 24(3H, s), 2, 67(2H, t, J=6, 4Hz),

3, 90(3H, s), 4, 37(2H, d, J=5, 6Hz), 4, 82(2H, t, J=6, 4Hz), 6, 52(1H, m),

6, 80(1H, t, J=7, 8Hz), 6, 94(1H, d, J=7, 8Hz), 6, 96~7, 18(6H, m),

7, 34(1H, t, J=4, 9Hz), 7, 42(2H, d, J=8, 7Hz), 8, 37(2H, m),

8, 82(2H, d, J=4, 9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1080, 750

**Esimerkki 31**

**(Yhdisteen 52 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 4 ja fenetyyliamiinia, jolloin saatiin N-fenetyyli-4-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-butyramidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s), 1, 91(4H, m), 2, 75(2H, t, J=6, 5Hz),

3, 46(2H, m), 3, 86(3H, s), 4, 43(2H, m), 5, 52(1H, m),

6, 72(1H, dt, J=7, 8, 1.5Hz), 6, 84(1H, d, J=7, 8Hz),

6, 88(1H, dd, J=7, 8, 1.5Hz), 6, 95(1H, dt, J=7, 8, 1, 5Hz), 7, 10~7, 30(5H, s),

7, 42(1H, t, J=4, 9Hz), 7, 43(2H, d, J=8, 5Hz), 8, 36(2H, m),

8, 99(2H, d, J=4, 9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1080, 750

**Esimerkki 32**

**(Yhdisteen 44 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 5 ja 2-kloorifenetyyliamiinia, jolloin saatiin N-(2-kloorifenetyyli)-5-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]pentanamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 1,52~1,70(4H, m).

2,13(2H, t, J=7,1Hz), 2,90(2H, t, J=7,0Hz), 3,48(2H, m), 3,92(3H, s).

4,50(2H, t, J=6,0Hz), 6,05(1H, m), 6,81(1H, t, J=8,0Hz).

5 6,90~7,26(7H, m), 7,42(1H, t, J=4,9Hz), 7,42(2H, d, J=8,5Hz).

8,35(2H, m), 8,95(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2960, 1650, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1170, 1080.

750

### Esimerkki 33

#### 10 (Yhdisteen 46 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 5 ja fenetyyliamiinia, jolloin saatiin N-fenetyyli-5-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyli-amino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-

15 pentanamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 1,52~1,67(4H, m).

2,11(2H, t, J=7,7Hz), 2,76(2H, t, J=7,0Hz), 3,45(2H, q, J=6,6Hz),

3,91(3H, s), 4,49(2H, t, J=6,1Hz), 5,91(1H, m), 6,80(1H, dt, J=7,0,1,5Hz).

20 6,90~7,26(8H, m), 7,42(2H, d, J=8,6Hz), 7,43(1H, t, J=4,6Hz).

8,29~8,40(2H, m), 8,94(2H, d, J=4,6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2960, 1650, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1170, 1080.

750

### Esimerkki 34

#### 25 (Yhdisteen 17 synteesi)

Yhdisteen 3 (51 mg) liuokseen dimetyyli-formamidi-metyleenikloridin 2:1 -seoksessa (1,5 ml) lisättiin N-hydroksibentsotriatsoli $\cdot\text{H}_2\text{O}$ :ta (27 mg), 4-metoksibentsyyliamiinia (57,5  $\mu\text{l}$ ) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidi $\cdot\text{HCl}$ :a (17 mg) ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetattiin (15 ml). Tulokseksi saatu liuos pestiin peräkkäin 1 N HCl:lla, vedellä, kyllästetyllä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natrium-

35

sulfaatilla. Kun jäännös väkevöitiin alennetussa painees-  
sa, saatiin N-(4-metoksibentsyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimididyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola värit-  
5 tömänä jauheena (38 mg). Sulamispiste: 129 - 131 °C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1655, 1615, 1560, 1500, 1380, 1250,  
1180, 1135, 1080, 750.

**Esimerkki 35**

**(Yhdisteen 18 synteesi)**

10 Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja aniliinia, jolloin saatiin N-fenyylisulfonyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola vaaleankeltaisena jauheena. Sulamispiste:  
15 162 - 163 °C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1670, 1600, 1560, 1500, 1380, 1250,  
1135, 1080, 755.

**Esimerkki 36**

**(Yhdisteen 20 synteesi)**

20 Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 3,4-metyleenidioksibentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola värittömänä jauheena. Sulamispiste: 142 -  
25 145 °C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1655, 1560, 1500, 1380, 1250, 1180,  
1080, 750.

**Esimerkki 37**

**(Yhdisteen 21 synteesi)**

30 Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 4-klooribentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(4-klooribentsyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-

pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola värittömänä jauheena. Sulamispiste: 161 - 163 °C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1655, 1560, 1500, 1380, 1250, 1180, 1080, 750.

5           **Esimerkki 38**

**(Yhdisteen 22 synteesi)**

Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-kloorifenetyyliamiinia, jolloin saatiin N-(4-kloorifenetyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola värittömänä jauheena. Sulamispiste: 148 - 149 °C.

10

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1655, 1560, 1500, 1365, 1250, 1180, 1080, 755.

15

**Esimerkki 39**

**(Yhdisteen 23 synteesi)**

Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 4-metoksifenetyyliamiinia, jolloin saatiin N-(4-metoksifenetyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola vaaleankeltaisena jauheena. Sulamispiste: 140 - 142 °C.

20

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1650, 1560, 1500, 1365, 1250, 1180, 1080, 750.

25

**Esimerkki 40**

**(Yhdisteen 26 synteesi)**

Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 3-metoksianiliinia, jolloin saatiin N-(metoksifenetyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola värittömänä jauheena. Sulamispiste: 160 - 161 °C.

30

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1670, 1600, 1560, 1500, 1380, 1250, 1180, 1080, 750.

**Esimerkki 41****(Yhdisteen 27 synteesi)**

Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja fenetyyliamiinia, jolloin saatiin N-fenetyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola vaaleankeltaisena jauheena. Sulamispiste: 149 - 150 °C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1655, 1560, 1500, 1365, 1250, 1180, 1080, 750.

**Esimerkki 42****(Yhdisteen 28 synteesi)**

Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 4-kloorianiliinia, jolloin saatiin N-(4-kloorifenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola vaaleankeltaisena jauheena. Sulamispiste: 165 - 168 °C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1675, 1595, 1560, 1500, 1380, 1250, 1180, 1080, 750.

**Esimerkki 43****(Yhdisteen 33 synteesi)**

Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 3,4,5-trimetoksibentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(3,4,5-trimetoksibentsyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola vaaleankeltaisena jauheena. Sulamispiste: 142 - 145 °C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1655, 1590, 1580, 1560, 1500, 1330, 1250, 1180, 1080, 750.

**Esimerkki 44****(Yhdisteen 34 synteesi)**

Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-metoksibentsyyliamiinia, jolloin

saatiin N-(2-metoksibentsyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola värittömänä jauheena. Sulamispiste: 138 - 139 °C.

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1655, 1580, 1560, 1500, 1360, 1250, 1175, 1080, 755.

**Esimerkki 45**

**(Yhdisteen 42 synteesi)**

10 Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja sykloheksyyliamiinia, jolloin saatiin N-sykloheksyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola vaaleankeltaisena jauheena. Sulamispiste: 162 - 164 °C.

15 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2935, 1650, 1560, 1500, 1365, 1250, 1180, 1080, 750.

**Esimerkki 46**

**(Yhdisteen 43 synteesi)**

20 Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja n-pentyyliamiinia, jolloin saatiin N-(n-pentyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola vaaleankeltaisena jauheena. Sulamispiste: 142 - 144 °C.

25 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 1655, 1560, 1365, 1250, 1180, 1080, 750.

**Esimerkki 47**

**(Yhdisteen 47 synteesi)**

30 Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 5 ja 3-fenyyli-1-propyyliamiinia, jolloin saatiin N-(3-fenyyli-1-propyyli)-5-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]pentanamidin natriumsuola vaaleankeltaisena jauheena. Sulamispiste: 118 - 120 °C.

**Esimerkki 48****(Yhdisteen 48 synteesi)**

Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-metoksianiliinia, jolloin saatiin

5

N-(2-metoksifenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola vaaleankeltaisena jauheena. Sulamispiste: 120 - 122 °C.

10

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1675, 1600, 1560, 1500, 1255, 1135, 1080, 750.

Tulokseksi saatu natriumsuola muutettiin vapaaksi muodoksi käyttämällä tavanomaista menetelmää. Vapaan yhdisteen NMR-tiedot on esitetty seuraavassa.

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s). 2, 77(2H, t, J=5, 9Hz). 3, 74(3H, s).

3, 87(3H, s). 4, 89(2H, t, J=5, 9Hz). 6, 59(1H, t, J=7, 2Hz).

6, 77~7, 09(6H, m). 7, 40(1H, t, J=4, 9Hz). 7, 42(2H, d, J=8, 5Hz).

7, 90(1H, brs). 8, 29(1H, d, J=7, 3Hz). 8, 38(2H, d, J=8, 5Hz). 8, 82(1H, brs).

8, 99(2H, d, J=4, 9Hz)

20

**Esimerkki 49****(Yhdisteen 49 synteesi)**

Esimerkissä 34 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3, N-metyylimorfoliinia ja ekvivalenttista määrää etyyliamiini-HCl:a, jolloin saatiin N-etyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidin natriumsuola värittömänä jauheena. Sulamispiste: 117 - 120 °C.

25

**Esimerkki 50****(Yhdisteen 39 synteesi)**

Yhdisteen 2 (57,6 mg) liuokseen dimetyyliformamidimetyleenikloridin 1:1 -seoksessa (2 ml) lisättiin N-hydroksibentsotriatsoli-H<sub>2</sub>O:ta (30,6 mg) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-etyylikarbodiimidi-HCl:a (21,1 mg) ja seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan. Sen jälkeen lisät-

30

35

tiin hydroksyyliamiini·HCl:a (39,8 mg) ja trietyyliamiinia (0,08 ml) ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetattiin (5 ml). Saatu liuos pestiin peräjälkeen 1 N HCl:lla, vedellä, kyllästetyllä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Jäännös väkevoitiin alennetussa paineessa ja saatettiin preparatiiviseen ohutkerroskromatografiaan puhdistamistamista varten käyttäen eluenttina kloroformi-metanolia (10:1). Puhdistettu aine liuotettiin etyyliasetattiin ja saatu liuos pestiin peräjälkeen 1 N HCl:lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Kun liuotin haihdutettiin, saatiin N-hydroksi-[6-(4-t-butyyllifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asetamidi värittömänä jauheena (12 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 4,00(3H, s). 5,14(2H, s).  
 6,89(1H, t, J=7,6Hz). 7,00(1H, d, J=7,6Hz). 7,12(1H, t, J=7,6Hz).  
 7,32(1H, d, J=7,6Hz). 7,40(1H, t, J=4,9Hz). 7,42(2H, d, J=8,3Hz).  
 8,37(2H, m). 8,99(2H, d, J=4,9Hz)

#### Esimerkki 51

#### (Yhdisteen 45 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja homopiperidiinia, jolloin saatiin homopiperidino-3-[6-(4-t-butyyllifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,28(9H, s). 1,49(4H, m). 1,64(4H, m).  
 2,72(2H, t, J=6,7Hz). 3,36(2H, t, J=6,1Hz). 3,46(2H, t, J=6,1Hz).  
 3,96(3H, s). 4,88(2H, t, J=6,7Hz). 6,82(1H, t, J=8,1Hz).  
 6,92~7,14(3H, m). 7,40(1H, t, J=4,9Hz). 7,40(2H, d, J=8,6Hz).  
 8,32(2H, m). 9,00(2H, d, J=4,9Hz)

**Esimerkki 52****(Yhdisteen 50 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 3-metyylianiiliinia, jolloin saatiin  
 5 N-(3-metyylifenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyli-  
 amino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidi-  
 dinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,29(3H, s). 2,74(2H, t, J=6, 2Hz).

3,86(3H, s). 4,85(2H, t, J=6, 2Hz). 6,70(1H, dt, J=7, 8, 1, 5Hz),

10 6,85~7,30(7H, m). 7,40(1H, t, J=4, 9Hz). 7,42(2H, d, J=8, 8Hz).

8,36(2H, m). 8,93(2H, d, J=4, 9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965. 1685. 1615. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175.

1085. 750

**Esimerkki 53****(Yhdisteen 53 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-isopropyylianiiliinia, jolloin saatiin  
 20 N-(2-isopropyyliifenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sul-  
 fonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-  
 pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>, ppm, TMS) : 1,06(6H, d, J=6, 8Hz). 1,29(9H, s).

2,86(2H, t, J=6, 5Hz). 3,03(1H, sep, J=6, 8Hz). 3,92(3H, s).

25 4,92(2H, t, J=6, 5Hz). 6,80(1H, t, J=7, 7Hz). 6,95(1H, d, J=7, 1Hz).

6,99~7,32(6H, m). 7,36(1H, d, J=8, 1Hz). 7,43(2H, d, J=8, 6Hz).

8,43(2H, d, J=8, 6Hz). 8,59(2H, d, J=4, 9Hz). 8,86(1H, brs)

**Esimerkki 54****(Yhdisteen 88 synteesi)**

Oksalyylikloridia (9,5 mg) lisättiin yhdisteen 3  
 (40,2 mg) liuokseen metyleenikloridissa (0,3 ml). Saatuun  
 seokseen lisättiin yksi tippa dimetyyliformamidia ja saa-  
 35 tua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuutin  
 ajan. Sitten lisättiin 2-amino-5-trifluorimetyyli-1,3,4-

tiadiatsolia (24,1 mg) ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (10 ml) ja sen jälkeen se pestiin peräjälkeen kyllästetyllä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella, vedellä, 1 N HCl:lla, vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, sitten jäännös puhdistettiin preparatiivisen ohutkerroskromatografian avulla (eluentti: kloroformi-metanoli 5:1), liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin 1 N HCl:lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Kun liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, saatiin N-(5-trifluorimetyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidivaaleankeltaisena jauheena (32,9 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 3,12(2H, t, J=6,7Hz), 3,85(3H, s).

4,83(2H, t, J=6,7Hz), 6,74(1H, t, J=7,6Hz), 6,86(1H, d, J=7,6Hz).

6,90(1H, d, J=7,6Hz), 6,99(1H, t, J=7,6Hz), 7,45(2H, d, J=8,6Hz).

7,49(1H, t, J=4,9Hz), 8,44(2H, m), 9,00(1H, brs), 9,26(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1700, 1620, 1580, 1560, 1500, 1330, 1255, 1175.

1085, 750

#### **Esimerkki 55**

#### **(Yhdisteen 89 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-etyylianiilinia, jolloin saatiin N-(2-etyylifenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,07(3H, t, J=7,6Hz), 1,29(9H, s).

2,50(2H, q, J=7,6Hz), 2,84(2H, t, J=6,5Hz), 3,90(3H, s).

4,94(2H, t, J=6,5Hz), 6,78(1H, t, J=7,6Hz), 6,93(1H, d, J=7,6Hz).

6,97~7,32(6H), 7,43(1H, t, J=4,6Hz), 7,43(2H, d, J=8,5Hz).

8,43(2H, d, J=8,5Hz), 8,59(1H, brs), 8,65(2H, d, J=4,6Hz), 8,83(1H, b

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1670, 1618, 1499, 1455, 1384, 1255, 1175, 1083, 752

**Esimerkki 56****(Yhdisteen 90 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 1,2-fenyleenidiamiinia, jolloin saatiin N-(2-aminofenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\text{Cl}_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,82(2H, t, J=6,5Hz), 3,88(3H, s),

4,87(2H, t, J=6,5Hz), 6,70~7,14(8H), 7,33(1H, t, J=4,9Hz),

7,42(2H, d, J=8,5Hz), 8,36(2H, m), 8,77(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1665, 1620, 1580, 1560, 1500, 1342, 1255, 1175,

1080, 750

**Esimerkki 57****(Yhdisteen 91 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja fenyylihydratsiinia, jolloin saatiin N'-fenyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionohydratsidi vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\text{Cl}_3$ , ppm, TMS) : 1,30(9H, s), 2,77(2H, t, J=6,7Hz), 3,94(3H, s),

4,80(2H, t, J=6,7Hz), 6,24(1H, brs), 6,74~7,24(9H),

7,33(1H, t, J=4,9Hz), 7,46(2H, d, J=8,6Hz), 8,47(2H, d, J=8,6Hz),

8,90(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1680, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1080, 755

**Esimerkki 58****(Yhdisteen 92 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-aminopyridiinia, jolloin saatiin N-(2-pyridyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s). 2, 77(2H, t, J=6, 2Hz). 3, 86(3H, s).  
 4, 86(2H, t, J=6, 2Hz). 6, 68(1H, dt, J=7, 8, 1, 2Hz). 6, 86(1H, d, J=7, 6Hz).  
 6, 90~7, 07(3H). 7, 42(1H, t, J=4, 9Hz). 7, 42(2H, d, J=8, 5Hz).  
 7, 68(1H, dt, J=7, 9, 1, 8Hz). 8, 14(1H, d, J=8, 3Hz). 8, 25(1H, m).  
 8, 39(2H, m). 8, 49(1H, brs). 9, 04(2H, d, J=4, 9Hz)  
 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1695, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,  
 1085, 750

10

**Esimerkki 59****(Yhdisteen 93 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-isopropenyyliaaniliinia, jolloin saatiin N-(2-isopropenyylifenyyli)-3-[6-(4-t-butyyllifenyyllisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 28(9H, s). 1, 91(3H, s). 2, 75(2H, t, J=6, 0Hz).  
 3, 88(3H, s). 4, 85(1H, brs). 4, 89(2H, t, J=6, 0Hz). 5, 16(1H, brs).  
 6, 63(1H, t, J=7, 4Hz). 6, 88(1H, d, J=7, 6Hz). 6, 92~7, 14(4H, m).  
 7, 23(1H, m). 7, 41(1H, t, J=4, 6Hz). 7, 41(2H, d, J=8, 6Hz). 7, 96(1H, brs).  
 8, 09(1H, d, J=8, 0Hz). 8, 39(2H, m). 8, 92(2H, d, J=4, 6Hz)  
 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1685, 1620, 1580, 1560, 1500, 1345, 1255, 1175,  
 1085, 750

20

**Esimerkki 60****(Yhdisteen 94 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-(metyylitio)aniliinia, jolloin saatiin N-(2-metyylitiofenyyli)-3-[6-(4-t-butyyllifenyyllisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena. Kohta a sivulta 56.

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s). 2, 24(3H, s). 2, 82(2H, t, J=6, 0Hz).  
 3, 87(3H, s). 4, 92(2H, t, J=6, 0Hz). 6, 63(1H, t, J=7, 4Hz).  
 6, 85(1H, d, J=7, 1Hz). 6, 89~7, 02(2H). 7, 10(1H, dt, J=7, 6, 1, 2Hz).

35

7,26(1H. m). 7,41(1H. t. J=4.6Hz). 7,41(2H. d. J=8,6Hz).  
 8,12(1H. d. J=8,1Hz). 8,36(2H. m). 8,55(1H. brs). 8,93(2H. d. J=4,6Hz)  
 IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2960. 1685. 1620. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175.  
 1080. 755

5

**Esimerkki 61****(Yhdisteen 95 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-t-butyylianiiliinia, jolloin saatiin  
 10 N-(2-t-butyylifenyylili)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyli-  
 amino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

15

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm. TMS) : 1,29(18H. s). 2,86(2H. t. J=6,4Hz). 3,91(3H. s).  
 4,96(2H. t. J=6,6Hz). 6,74~7,54(9H). 8,42(2H. m). 8,56(2H. m).  
 8,73(1H. brs). 8,83(1H. brs). 8,99(2H. d. J=4,9Hz).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965. 1675. 1620. 1580. 1560. 1500. 1345. 1255. 1175.  
 1080. 755

**Esimerkki 62**

20

**(Yhdisteen 96 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 3-aminopyridiinia, jolloin saatiin  
 25 N-(3-pyridiyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-  
 5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyyli-  
 oksil]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

30

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm. TMS) : 1,29(9H. s). 2,81(2H. t. J=6,2Hz). 3,82(3H. s).  
 4,85(2H. t. J=6,2Hz). 6,73(1H. dt. J=7,7.1,2Hz).  
 6,85(1H. dd. J=8,1.1,2Hz). 6,90(1H. d. J=8,1Hz).  
 6,98(1H. dt. J=7,7.1,5Hz). 7,22(1H. dd. J=8,3.4,6Hz).  
 7,41(1H. t. J=4,9Hz). 7,43(2H. d. J=9,0Hz). 8,08(1H. brd. J=8,3Hz).  
 8,33(1H. dd. J=4,6.1,2Hz). 8,34(2H. m). 8,46(1H. d. J=2,7Hz).  
 8,61(1H. brs). 8,93(2H. d. J=4.9Hz)

35

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965. 1695. 1620. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175.  
 1085. 750

**Esimerkki 63****(Yhdisteen 97 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja 2-aminopyridiinia, jolloin saatiin

5 N-(2-pyridyyli)-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asetamidi vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 28(9H, s). 3, 93(3H, s). 5, 12(2H, s).

6, 80~7, 16(5H). 7, 30~7, 50(3H). 7, 65(1H, t, J=7, 2Hz).

10 8, 12(1H, d, J=8.3Hz). 8, 27(1H, m). 8, 37(2H, m). 8, 58(1H, brs).

8, 99(2H, m)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1705. 1620. 1583. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175.

1085. 750

**Esimerkki 64****(Yhdisteen 98 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 4 ja 2-aminopyridiinia, jolloin saatiin

20 N-(2-pyridyyli)-4-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]butyramidi vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s). 2, 05(2H, m). 2, 23(2H, t, J=7, 1Hz).

3, 88(3H, s). 4, 54(2H, t, J=5, 7Hz). 6, 80~7, 20(5H). 7, 41(1H, t, J=4, 9Hz).

25 7, 42(2H, d, J=8, 8Hz). 7, 75(1H, dt, J=7, 9, 1, 7Hz). 8, 21(1H, m).

8, 22(1H, d, J=7, 8Hz). 8, 35(2H, m). 9, 01(2H, d, J=4, 9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2960. 1695. 1615. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175.

1080. 750

**Esimerkki 65****(Yhdisteen 99 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2,6-di-isopropyylaniliinia, jolloin saatiin N-(2,6-di-isopropyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimi-

35

dinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidivaaleankeltaise-  
na jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,05(12H, m). 1,29(9H, s). 2,93(2H, t, J=6,8Hz).

3,10(2H, sep, J=6,8Hz). 3,99(3H, s). 4,99(2H, t, J=6,8Hz).

6,89(1H, t, J=7,6Hz). 7,01(1H, d, J=7,8Hz). 7,20(1H, d, J=7,8Hz).

7,07~7,23(5H). 7,34(1H, t, J=7,8Hz). 7,45(2H, d, J=8,3Hz).

8,23(2H, d, J=4,4Hz). 8,48(2H, m). 8,94(1H, brs). 9,70(1H, brs)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1665. 1620. 1580. 1560. 1500. 1345. 1255. 1175.

1085. 750

#### Esimerkki 66

##### (Yhdisteen 100 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja allyyliamiinia, jolloin saatiin N-allyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,63(2H, t, J=6,2Hz).

3,81(2H, t, J=5,5Hz). 3,93(3H, s). 4,79(2H, t, J=6,2Hz). 5,03(1H, m).

5,09(1H, m). 5,75(1H, m). 6,84(1H, t, J=7,8Hz). 6,97(2H, m).

7,10(1H, t, J=7,7Hz). 7,42(1H, t, J=4,6Hz). 7,42(2H, d, J=8,3Hz).

8,38(2H, m). 8,80(1H, brs). 9,00(2H, d, J=4,6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1655. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175. 1080.

750

#### Esimerkki 67

##### (Yhdisteen 101 synteesi)

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja 2-amino-3-metyylypyridiinia, jolloin saatiin N-(3-metyyli-2-pyridyyli)-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asetamidi vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,30(9H, s). 2,11(3H, s). 3,86(3H, s).

5,20(2H, s). 6,81(1H, t, J=7,6Hz). 6,88~7,03(2H, m). 7,10(1H, m).

7,11(1H. dd. J=7, 6. 4. 6Hz). 7,43(1H. t. J=4, 9Hz). 7,44(2H. d. J=8, 6Hz).  
7,53(1H. m). 8,26(1H. m). 8,38(2H. m). 9,00(2H. d. J=4, 9Hz)

### Esimerkki 68

5 (Yhdisteen 102 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 1-naftyyliamiinia, jolloin saatiin N-(1-naftyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H. s). 2,96(2H. t. J=6, 2Hz). 3,83(3H. s).

5,01(2H. t. J=6, 2Hz). 6,75(1H. t. J=7, 3Hz). 6,83(1H. d. J=7, 8Hz).

6,99(2H. m). 7,14(1H. m). 7,30(1H. t. J=7, 6Hz). 7,37~7,51(4H. m).

15

7,67(1H. d. J=7, 1Hz). 7,74(1H. d. J=8, 3Hz). 7,83(2H. m). 8,40(2H. m).

8,50(2H. m). 9,15(1H. brs)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1670, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175, 1080,

750

### Esimerkki 69

20 (Yhdisteen 103 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-aminotiatsoliinia, jolloin saatiin N-(2-tiatsolinyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H. s). 2,95(2H. t. J=6, 4Hz).

3,41(2H. t. J=8, 6Hz). 3,92(3H. s). 4,02(2H. t. J=8, 6Hz).

4,83(2H. t. J=6, 4Hz). 6,84(1H. dt. J=7, 7. 1, 5Hz).

30

6,96(1H. dd. J=7, 7. 1, 5Hz). 6,99(1H. dd. J=7, 7. 1, 7Hz).

7,07(1H. dt. J=7, 7. 1. 7Hz). 7,42(2H. d. J=9, 0Hz). 7,44(1H. t. J=4, 9Hz).

8,34(2H. m). 9,05(2H. d. J=4, 9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175, 1085,

750

**Esimerkki 70****(Yhdisteen 104 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja aminopyratsiinia, jolloin saatiin

5 N-(2-pyratsinyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliami-  
no)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidi-  
nyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,85(2H, t, J=6,4Hz). 3,88(3H, s).

10 4,86(2H, t, J=6,4Hz). 6,71(1H, t, J=8,1Hz). 6,87(1H, d, J=7,3Hz).

6,96(2H, m). 7,43(3H, m). 8,22(1H, dd, J=2,4,1,5Hz).

8,34(1H, d, J=2,4Hz). 8,40(3H, m). 8,59(1H, brs). 9,05(2H, d, J=4,9Hz).

9,46(1H, s)

15 IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2960, 1700, 1580, 1560, 1500, 1345, 1255, 1085, 750

**Esimerkki 71****(Yhdisteen 105 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-aminopyrimidiinia, jolloin saatiin

20 N-(2-pyrimidinyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliami-  
no)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidi-  
nyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 3,13(2H, t, J=6,4Hz). 3,90(3H, s).

4,90(2H, t, J=6,4Hz). 6,77(1H, t, J=8,1Hz). 6,91(1H, d, J=7,1Hz).

25 6,99(1H, t, J=4,9Hz). 7,03(2H, m). 7,42(3H, m)

**Esimerkki 72****(Yhdisteen 106 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja 2-pyridyylihydratsiinia, jolloin saatiin

30 N'-(2-pyridyyli)-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliami-  
no)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidi-  
nyylioksi]asetohydratsidi vaaleankeltaisena jauheena.

**Esimerkki 73****(Yhdisteen 107 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-pyridyylihydratsiinia, jolloin saatiin N'-(2-pyridyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionohydratsidi vaaleankeltaisena jauheena.

**Esimerkki 74****(Yhdisteen 68 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2,6-dimetyylianiiliinia, jolloin saatiin N-(2,6-dimetyylifenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,14(6H, s). 2,86(2H, t, J=6,7Hz).

3,88(3H, s). 4,96(2H, t, J=6,7Hz). 6,83(1H, t, J=7,8Hz).

6,91(1H, d, J=8,1Hz). 6,95~7,16(6H, m). 7,44(2H, d, J=8,8Hz).

8,40(2H, m). 8,49(2H, d, J=4,6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1670. 1620. 1580. 1560. 1500. 1345. 1255. 1175.

1080. 750

**Esimerkki 75****(Yhdisteen 66 synteesi)**

Esimerkissä 6 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja metanolia, jolloin saatiin metyyli-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asetatti vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 3,71(3H, s). 4,00(3H, s).

5,14(2H, s). 6,89(1H, t, J=8,1Hz). 7,00(1H, d, J=8,1Hz).

7,12(1H, t, J=8,1Hz). 7,32(1H, m). 7,41(1H, t, J=4,9Hz).

7,42(2H, d, J=8,3Hz). 8,37(2H, m). 8,99(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2960. 1760. 1620. 1580. 1560. 1500. 1345. 1255. 1175.

1085. 750

**Esimerkki 76****(Yhdisteen 67 synteesi)**

Esimerkissä 6 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 4 ja metanolia, jolloin saatiin metyyli-4-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]butyraatti vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 1,95(2H, m), 2,19(2H, t, J=7, 3Hz),  
3,63(3H, s), 3,90(3H, s), 4,50(2H, t, J=6, 1Hz), 6,84(1H, dt, J=7, 4, 1, 6Hz),  
6,92-7,01(2H, m), 7,09(1H, dt, J=8, 1, 2, 7Hz), 7,42(1H, t, J=4, 9Hz),  
7,42(2H, d, J=8, 5Hz), 8,34(2H, m), 9,05(2H, d, J=4, 9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1735, 1620, 1580, 1560, 1500, 1345, 1255, 1175,  
1085, 750

**Esimerkki 77****(Yhdisteen 69 synteesi)**

Esimerkissä 6 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja isopropyylialkoholia, jolloin saatiin isopropyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-propionaatti vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,16(6H, d, J=6, 3Hz), 1,29(9H, s),  
2,65(2H, t, J=6, 2Hz), 3,93(3H, s), 4,77(2H, t, J=6, 3Hz),  
4,95(1H, sep, J=6, 3Hz), 6,83(1H, t, J=7, 8Hz), 6,96(1H, dd, J=8, 3, 1, 5Hz),  
7,00-7,15(2H, m), 7,41(2H, d, J=8, 5Hz), 7,42(1H, t, J=4, 9Hz),  
8,30-8,40(2H, m), 9,01(2H, d, J=4, 9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1730, 1620, 1580, 1560, 1500, 1345, 1255, 1175,  
1085, 750

**Esimerkki 78****(Yhdisteen 54 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja N-bentsyylietanoliamiinia, jolloin saatiin N-bentsyyli-N-(2-hydroksietyyli)-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimi-

dinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asetamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 3,47(2H, m). 3,74(2H, m).

4,03(3H, s). 4,57(2H, s). 5,56(2H, s). 6,87-7,20(8H, m).

7,41(1H, t, J=4,9Hz). 7,42(2H, d, J=8,3Hz). 7,53(1H, m). 8,42(2H, m).

8,88(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3430. 2965. 1665. 1620. 1580. 1560. 1500. 1345. 1255.

1175. 1085. 750

#### **Esimerkki 79**

##### **(Yhdisteen 55 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-(aminometyyli)pyridiinia, jolloin saatiin N-(2-pyridyylimetyyli)-3-[6-(4-t-butyyllifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,71(2H, t, J=6,4Hz). 3,91(3H, s).

4,63(2H, d, J=5,4Hz). 4,83(2H, t, J=6,4Hz). 6,81(1H, dt, J=7,8,1,5Hz).

6,93(1H, dd, J=7,8,1,5Hz). 6,98(1H, brd, J=7,8Hz).

7,06(1H, dd, J=7,8,1,5Hz). 7,42(2H, d, J=8,3Hz). 7,43(1H, t, J=4,9Hz).

7,51(1H, d, J=7,8Hz). 7,80-7,95(2H, m). 8,32(2H, m).

8,49(1H, d, J=4,9Hz). 9,00(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1665. 1620. 1580. 1560. 1500. 1345. 1255. 1175.

1085. 750

#### **Esimerkki 80**

##### **(Yhdisteen 56 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-(2-aminoetyyli)pyridiinia, jolloin saatiin N-[2-(2-pyridyyli)etyyli]-3-[6-(4-t-butyyllifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,62(2H, t, J=6,2Hz).

3,20(2H, t, J=6,2Hz). 3,68(2H, m). 3,95(3H, s). 4,73(2H, d, J=6,2Hz).

6,83(1H. brt. J=7, 7Hz). 6,93-7,03(2H. m). 7,09(1H. dt. J=7, 7.1, 5Hz).  
 7,31-7,49(3H. m). 7,42(2H. d. J=8, 6Hz). 7,45(1H. t. J=4, 9Hz).  
 7,84(1H. t. J=7, 4Hz). 8,32(2H. m). 8,48(1H. d. J=4, 6Hz).  
 9,04(2H. d. J=4, 9Hz)

5

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2965. 1655. 1620. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175.  
 1080. 750

### Esimerkki 81

#### (Yhdisteen 57 synteesi)

10

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja  $\alpha$ -metyyli-bentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-( $\alpha$ -metyyli-bentsyyli)-3-[6-(4-t-butyyli-fenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

15

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm. TMS): 1,29(9H. s). 2,62(2H. t. J=6, 2Hz).

3,20(2H. t. J=6, 2Hz). 3,68(2H. m). 3,95(3H. s). 4,73(2H. d. J=6, 2Hz).

6,83(1H. brt. J=7, 7Hz). 6,93-7,03(2H. m). 7,09(1H. dt. J=7, 7.1, 5Hz).

7,31-7,49(3H. m). 7,42(2H. d. J=8, 6Hz). 7,45(1H. t. J=4, 9Hz).

20

7,84(1H. t. J=7.4Hz). 8,32(2H. m). 8,48(1H. d. J=4, 6Hz).

9,04(2H. d. J=4, 9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2965. 1655. 1620. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175.

1080. 750

### Esimerkki 82

#### (Yhdisteen 58 synteesi)

25

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja N-bentsyyli-metyyliamiinia, jolloin saatiin N-bentsyyli-N-metyyli-3-[6-(4-t-butyyli-fenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

30

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm. TMS): 1,28(9H. s). 2,77(2H. t. J=6, 6Hz). 2,85(3H. s).

3,96(3H. s). 4,53(2H. s). 4,91(2H. t. J=6, 6Hz). 6,80(1H. t. J=7, 4Hz).

6,96(1H. d. J=8.1Hz). 7,01-7,31(7H. m). 7,40(2H. d. J=8, 5Hz).

35

7,41(1H. t. J=4, 9Hz). 8,32(2H. m). 9,00(2H. d. J=4, 9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2965. 1645. 1620. 1580. 1560. 1500. 1345. 1255. 1175.

1085. 750

**Esimerkki 83****(Yhdisteen 59 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja N-metyylianiilinia, jolloin saatiin N-metyyli-N-fenyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyli-amino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,28(9H, s). 2,45(2H, t, J=6,1Hz). 3,18(3H, s).

3,96(3H, s). 4,80(2H, t, J=6,1Hz). 6,81(1H, t, J=7,3Hz). 6,90-7,12(5H, m).

7,19-7,31(3H, m). 7,40(2H, d, J=8,5Hz). 7,42(1H, t, J=4,9Hz). 8,32(2H, m).

9,00(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1655. 1620. 1580. 1560. 1500. 1345. 1255. 1175.

1080. 750

**Esimerkki 84****(Yhdisteen 60 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-(trifluorimetyyli)bentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(2-trifluorimetyylibentsyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyli-amino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,28(9H, s). 2,67(2H, t, J=6,2Hz). 3,87(3H, s).

4,55(2H, d, J=5,9Hz). 4,82(2H, t, J=6,2Hz). 6,79(1H, t, J=7,6Hz).

6,88-7,00(2H, m). 7,06(1H, t, J=8,1Hz). 7,22-7,47(6H, m).

7,58(1H, d, J=7,6Hz). 8,34(2H, m). 8,87(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1665. 1620. 1580. 1560. 1500. 1315. 1255. 1165.

1080. 750

**Esimerkki 85****(Yhdisteen 61 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja furfuryyliamiinia, jolloin saatiin N-furfuryyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyli-amino)-5-

(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksilpropionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s). 2, 62(2H, t, J=6, 3Hz). 3, 92(3H, s).

4, 35(2H, d, J=5, 4Hz). 4, 78(2H, t, J=6, 3Hz). 6, 12(1H, t, J=3, 2Hz).

6, 22(1H, dd, J=3, 2, 1, 9Hz). 6, 82(1H, t, J=7, 8Hz). 6, 84-7, 02(3H, m).

7, 09(1H, t, J=7, 8Hz). 7, 22(1H, d, J=1, 9Hz). 7, 40(1H, d, J=4, 9Hz).

7, 43(2H, d, J=8, 3Hz). 8, 41(2H, m). 8, 82(1H, brs). 8, 96(2H, d, J=4, 9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1660. 1620. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175.

1080. 750

#### Esimerkki 86

##### (Yhdisteen 62 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja 2-metoksibentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(2-metoksibentsyyli)-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksilasetamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s). 3, 69(3H, s). 3, 78(3H, s).

4, 34(2H, d, J=6, 1Hz). 5, 01(2H, s). 6, 46(1H, m). 6, 71(1H, dt, J=7, 8, 1, 5Hz).

6, 78(1H, d, J=8, 3Hz). 6, 80-6, 89(2H, m). 6, 98(1H, d, J=7, 8Hz).

6, 99(1H, t, J=7, 8Hz). 7, 08(1H, dd, J=7, 8, 1, 5Hz). 7, 21(1H, dt, J=7, 8, 1, 5Hz).

7, 42(1H, m). 7, 43(2H, d, J=8, 3Hz). 8, 38(2H, m). 8, 96(2H, d, J=4, 9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1685. 1620. 1580. 1560. 1500. 1340. 1245. 1175.

1080. 755

#### Esimerkki 87

##### (Yhdisteen 63 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 2 ja  $\alpha$ -metyyli-bentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-( $\alpha$ -metyyli-bentsyyli)-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksilasetamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s). 1, 30(3H, d, J=7, 1Hz). 3, 80(3H, s).

4, 94(1H, d, J=15, 1Hz). 4, 99(1H, d, J=15, 1Hz). 5, 12(1H, m).

6, 38(1H, d, J=8, 1Hz). 6, 73(1H, dt, J=7, 8, 1, 5Hz). 6, 81-6, 92(2H, m).

7, 03(1H, t, J=7, 8Hz). 7, 09-7, 30(5H, m). 7, 42(1H, m). 7, 43(2H, d, J=8, 3Hz).

8, 38(2H, m). 8, 98(2H, d, J=4, 9Hz)

**Esimerkki 88****(Yhdisteen 64 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-aminotiatsolia, jolloin saatiin

5 N-(2-tiatsolyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli)sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi kellertävän valkoisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , ppm, TMS) : 1,27(9H, s). 2,72(2H, m). 3,70(3H, s).

4,61(2H, m). 6,54(1H, t, J=7,8Hz). 6,61(1H, dd, J=7,8,1,5Hz).

10

6,79(1H, dt, J=7,8,1,5Hz). 6,91(1H, dd, J=7,8,1,5Hz).

7,19(1H, d, J=3,7Hz). 7,46(1H, d, J=3,7Hz). 7,55(2H, d, J=8,3Hz).

7,67(1H, t, J=4,6Hz). 8,31(2H, d, J=8,3Hz). 9,10(2H, d, J=4,6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1690. 1620. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175. 1080.

15

750

**Esimerkki 89****(Yhdisteen 65 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2,5-dimetoksianiliinia, jolloin saatiin

20 N-(2,5-dimetoksifenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli)sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi ruskeana öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s). 2,76(2H, t, J=6,0Hz). 3,70(3H, s).

3,76(3H, s). 3,86(3H, s). 4,89(2H, t, J=6,0Hz). 6,56(1H, dd, J=9,0,2,9Hz).

25

6,63(1H, dd, J=7,6,1,5Hz). 6,73(1H, d, J=8,8Hz).

6,85(1H, dd, J=8,2,1,3Hz). 6,90-7,40(2H, m). 7,41(2H, d, J=8,8Hz).

7,42(1H, t, J=4,9Hz). 7,89(1H, s). 8,04(1H, d, J=2,9Hz). 8,34(2H, m).

9,00(2H, d, J=4,9Hz).

30

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965. 1685. 1620. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175.

1085. 750

**Esimerkki 90****(Yhdisteen 70 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-aminofenolia, jolloin saatiin N-(2-hydroksifenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,85(2H, m), 3,85(3H, s),

4,82(2H, m), 6,67-7,13(8H, m), 7,37(1H, m), 7,43(2H, d, J=8,3Hz),

8,37(2H, brs), 8,85(2H, m), 8,95(1H, brs)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1615, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1085, 750

**Esimerkki 91****(Yhdisteen 71 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-fenyyli-glysinolia, jolloin saatiin N-( $\alpha$ -hydroksimetyyllibentsyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,28(9H, s), 2,67(2H, m), 3,77(2H, m),

3,91(3H, s), 4,80(2H, m), 5,00(1H, m), 6,72-7,24(11H, m), 7,40(1H, m),

7,41(2H, d, J=8,3Hz), 8,32(2H, m), 8,92(2H, m)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1085, 750

**Esimerkki 92****(Yhdisteen 72 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja aminodifenyyli-metaania, jolloin saatiin N-difenyyli-metyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,74(2H, t, J=6,4Hz), 3,93(3H, s),

4,82(2H, t, J=6,5Hz), 6,26(1H, d, J=8,0Hz), 6,70-7,25(14H, m),

7,29(1H, t, J=4,6Hz), 7,43(2H, d, J=8,6Hz), 8,40(2H, d, J=8,6Hz),

8,75(2H, d, J=4,6Hz), 8,84(1H, brs)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1655, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,  
1080, 750

**Esimerkki 93**

**(Yhdisteen 73 synteesi)**

5 Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 4-nitrobentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(4-nitrobentsyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

10 <sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,28(9H, s), 2,72(2H, t, J=6,1Hz), 3,93(3H, s),

4,46(2H, d, J=6,1Hz), 4,84(2H, t, J=6,1Hz), 6,72-7,24(5H, m),

7,32(2H, d, J=8,8Hz), 7,40(1H, m), 7,42(2H, d, J=8,3Hz),

8,03(2H, d, J=8,8Hz), 8,36(2H, m), 8,91(2H, d, J=4,6Hz)

15 IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1665, 1620, 1580, 1560, 1500, 1345, 1255, 1175,

1080, 750

**Esimerkki 94**

**(Yhdisteen 74 synteesi)**

20 Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-fenyyliglysinonitriiliä, jolloin saatiin N-(fenyyllisyaanimetyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,81(2H, t, J=6,6Hz), 3,95(3H, s),

4,74(2H, dt, J=11,5,6,6Hz), 4,87(1H, dt, J=11,5,6,6Hz),

6,28(1H, d, J=8,8Hz), 6,77-7,50(12H, m), 8,02(1H, m), 8,42(2H, m),

8,83(2H, d, J=4,9Hz)

30 IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2965, 1685, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1080, 750

**Esimerkki 95**

**(Yhdisteen 75 synteesi)**

35 Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-metyyliallyyliamiinia, jolloin saatiin N-(2-metyyliallyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfo-

nyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s), 1, 67(3H, s), 2, 65(2H, t, J=6, 3Hz),

3, 74(2H, d, J=5, 9Hz), 3, 94(3H, s), 4, 75(2H, brs), 4, 80(2H, t, J=6, 3Hz),

6, 50(1H, brs), 6, 84(1H, t, J=8, 0Hz), 6, 94-7, 03(2H, m), 7, 11(1H, t, J=8, 1Hz),

7, 43(2H, d, J=8, 5Hz), 7, 43(1H, t, J=4, 6Hz), 8, 38(2H, m), 8, 99(2H, d, J=4, 6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1650, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1085, 750

#### Esimerkki 96

##### (Yhdisteen 76 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja syklopropyyliamiinia, jolloin saatiin N-syklopropyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 0, 40(2H, m), 0, 70(2H, m), 1, 29(9H, s),

2, 54(2H, t, J=6, 8Hz), 2, 58(1H, m), 3, 94(3H, s), 4, 75(2H, t, J=5, 4Hz),

6, 33(1H, brs), 6, 84(1H, t, J=7, 2Hz), 6, 92-7, 02(2H, m), 7, 10(1H, t, J=8, 1Hz),

7, 38-7, 48(3H, m), 8, 42(2H, m), 9, 02(2H, m)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1085, 750

#### Esimerkki 97

##### (Yhdisteen 77 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja metyyliamiinia, jolloin saatiin N-metyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s), 2, 58(2H, t, J=6, 4Hz),

2, 70(3H, d, J=4, 4Hz), 3, 93(3H, s), 4, 76(2H, t, J=6, 4Hz), 6, 85(1H, t, J=7, 3Hz),

6, 92-7, 02(2H, m), 7, 10(1H, t, J=7, 8Hz), 7, 37-7, 48(3H, m), 8, 37(2H, m),

9, 01(2H, m)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1170,

1080, 750

**Esimerkki 98****(Yhdisteen 78 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja dimetyyliamiinia, jolloin saatiin

5 N,N-dimetyyli-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,70(2H, t, J=6,8Hz), 2,88(3H, s),

2,93(3H, s), 3,95(3H, s), 4,85(2H, t, J=6,8Hz), 6,82(1H, t, J=6,4Hz),

10 6,93-7,13(3H, m), 7,36-7,45(3H, m), 8,33(2H, m), 9,00(2H, m)

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1645, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1085, 750

**Esimerkki 99****(Yhdisteen 79 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-kloorianiliinia, jolloin saatiin

15 N-(2-kloorifenyyl)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,80(2H, t, J=6,1Hz), 3,86(3H, s),

4,90(2H, t, J=6,0Hz), 6,60(1H, t, J=7,3Hz), 6,85(1H, d, J=7,6Hz),

6,89-7,02(2H, m), 7,06(1H, dt, J=7,7, 1.6Hz), 7,26(1H, dt, J=7,8, 1.5Hz),

25 7,33(1H, dd, J=8,1, 1.5Hz), 7,40(1H, t, J=4,9Hz), 7,42(2H, d, J=8,3Hz),

7,99(1H, brs), 8,18(1H, d, J=8,1Hz), 8,38(2H, m), 8,93(2H, d, J=4,9Hz)

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1695, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1085, 755

**Esimerkki 100****(Yhdisteen 80 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2,6-difluoribentsyyliamiinia, jolloin saatiin

30 N-(2,6-difluoribentsyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

35

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s), 2, 59(2H, t, J=6, 2Hz), 3, 94(3H, s),  
 4, 46(2H, d, J=5, 6Hz), 4, 77(2H, t, J=6, 2Hz), 6, 43(1H, m), 6, 71-7, 22(7H, m),  
 7, 40(1H, m), 7, 43(2H, d, J=8, 3Hz), 8, 40(2H, d, J=8, 3Hz), 8, 73(1H, brs),  
 8, 97(2H, d, J=4, 9Hz)

5

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1665, 1625, 1580, 1560, 1500, 1340, 1245, 1175,  
 1080, 750

### Esimerkki 101

#### (Yhdisteen 81 synteesi)

10 Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 1-aminoindanaania, jolloin saatiin N-(1-indanyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

15  $^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s), 1, 67(1H, m), 2, 52(2H, m),

2, 68(2H, t, J=6, 5Hz), 2, 85(2H, m), 3, 92(3H, s), 4, 84(2H, t, J=6, 4Hz),

5, 48(1H, m), 6, 47(1H, d, J=8, 5Hz), 6, 80(1H, dt, J=7, 7, 1, 5Hz),

6, 90-7, 25(7H, m), 7, 28(1H, t, J=4, 9Hz), 7, 42(2H, d, J=8, 8Hz),

20 8, 39(2H, d, J=8, 6Hz), 8, 70(2H, d, J=4, 6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1620, 1580, 1560, 1500, 1345, 1255, 1175,

1080, 750

### Esimerkki 102

#### (Yhdisteen 82 synteesi)

25 Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-tiofeenimetyyliamiinia, jolloin saatiin N-(2-tenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

30  $^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 29(9H, s), 2, 65(2H, t, J=6, 4Hz), 3, 93(3H, s),

4, 55(2H, d, J=5, 9Hz), 4, 79(2H, t, J=6, 4Hz), 6, 79-7, 16(7H, m),

7, 38(1H, t, J=4, 9Hz), 7, 44(2H, d, J=8, 6Hz), 8, 41(2H, d, J=8, 5Hz),

8, 72(1H, brs), 8, 91(2H, d, J=4, 9Hz)

35 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1080, 750

**Esimerkki 103****(Yhdisteen 83 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2,4-dimetoksibentsyyliamiinia, jolloin saatiin N-(2,4-dimetoksibentsyyli)-3-[6-(4-t-butyyli-fenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,59(2H, t, J=6,2Hz), 3,71(3H, s),

3,77(3H, s), 3,93(3H, s), 4,31(2H, d, J=5,6Hz), 4,79(2H, t, J=6,2Hz),

6,31-6,51(3H, m), 6,81(1H, t, J=7,7Hz), 6,95(1H, d, J=7,6Hz),

6,90-7,14(3H, m), 7,37(1H, t, J=4,9Hz), 7,42(2H, d, J=8,5Hz),

8,39(2H, d, J=8,3Hz), 8,82(1H, brs), 8,93(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1655, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1080, 755

**Esimerkki 104****(Yhdisteen 84 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 5-amino-1-etyylipyratsolia, jolloin saatiin N-(1-etyyli-5-pyratsolyyli)-3-[6-(4-t-butyyli-fenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidivaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 1,29(3H, t, J=7,2Hz),

2,88(2H, t, J=6,6Hz), 3,94(2H, q, J=7,2Hz), 3,95(3H, s),

4,89(2H, t, J=6,6Hz), 6,15(1H, d, J=1,7Hz), 6,85(1H, t, J=7,1Hz),

6,94-7,07(2H, m), 7,12(1H, t, J=7,3Hz), 7,32(1H, m), 7,45(2H, d, J=8,5Hz),

7,52(1H, d, J=1,7Hz), 8,45(2H, m), 8,53(2H, m), 9,70(1H, brs)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1700, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,

1085, 750

**Esimerkki 105****(Yhdisteen 85 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-aminobentsofluoridia, jolloin saatiin N-(2-trifluorimetyylifenyyli)-3-[6-(4-t-butyyllifenyyli)sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell$  s, ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,80(2H, t, J=6, 2Hz), 3,87(3H, s),

4,89(2H, t, J=6, 2Hz), 6,72(1H, t, J=7, 6Hz), 6,88(1H, d, J=7, 6Hz),

6,92-7,04(2H, m), 7,31(1H, d, J=7, 8Hz), 7,36(1H, t, J=4, 9Hz),

7,42(2H, d, J=8, 6Hz), 7,55(1H, t, J=7, 7Hz), 7,61(1H, d, J=7, 8Hz),

7,90(1H, d, J=8, 1Hz), 8,17(1H, brs), 8,39(2H, m), 8,83(2H, d, J=4, 6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1685, 1620, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1170,

1080, 750

**Esimerkki 106****(Yhdisteen 86 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja 2-nitroaniliinia, jolloin saatiin N-(2-nitrofenyyli)-3-[6-(4-t-butyyllifenyyli)sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell$  s, ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,82(2H, t, J=5, 9Hz), 3,84(3H, s),

4,90(2H, t, J=5, 9Hz), 6,59(1H, m), 6,74-6,96(3H, m),

7,19(1H, dt, J=7, 8, 1, 5Hz), 7,36-7,47(3H, m), 7,63(1H, dt, J=7, 9, 1, 5Hz),

8,18(1H, dd, J=8, 4, 1, 6Hz), 8,37(2H, m), 8,60(1H, brs), 8,68(1H, d, J=8, 6Hz),

9,00(2H, d, J=4, 6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1695, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1170, 1085,

745

**Esimerkki 107****(Yhdisteen 87 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja etyyli-2-aminobentsoaattia, jolloin

saatiin N-(2-etoksikarbonyyli-fenyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidivaaleankeltaisena öljynä.

5  $^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 1,37(3H, t, J=7,1Hz),  
 2,80(2H, t, J=6,0Hz), 3,86(3H, s), 4,30(2H, q, J=7,2Hz),  
 4,90(2H, t, J=6,0Hz), 6,58(1H, dt, J=7,6,1.7Hz), 6,76-6,92(2H, m),  
 7,00(1H, d, J=7,1Hz), 7,08(1H, dt, J=8,1,1.5Hz), 7,40(1H, t, J=4,6Hz),  
 10 7,41(2H, d, J=8,3Hz), 7,52(1H, dt, J=8,6,1.5Hz), 8,01(1H, dd, J=8,1,1,5Hz),  
 8,37(2H, d, J=8,5Hz), 8,65(1H, d, J=8,6Hz), 8,73(1H, brs),  
 9,00(2H, d, J=4,6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1685, 1580, 1560, 1500, 1345, 1260, 1175, 1085.

760

15 **Esimerkki 108**

(Yhdisteen 110 synteesi)

Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen 4-t-butyyli-N-[6-(2,2-dimetyyli-3-hydroksipropylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidia, jolloin saatiin 3-[6-(4-t-butyyli-fenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-2,2-dimetyylipropionihappo vaaleankeltaisena jauheena.

20  $^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,14(6H, s), 1,27(9H, s), 3,74(3H, s),  
 25 4,48(2H, s), 6,50(1H, dt, J=7,4,2,5Hz), 6,83(1H, d, J=7,6Hz),  
 7,44(2H, d, J=8,8Hz), 7,51(1H, t, J=4,9Hz), 8,37(2H, m),  
 9,19(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 2965, 1720, 1620, 1560, 1500, 1345, 1255, 1175.

30 1080, 750

**Esimerkki 109**

(Yhdisteen 111 synteesi)

Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen 4-t-butyyli-N-[6-(2,2-dietyyli-3-hydroksipropylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidi-

35

nyyli]bentseenisulfonamidia, jolloin saatiin 2-[[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]]metyyli-2-etyylibutaanihappo vaaleankeltaisena jauheena.

5  $^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 0,68(6H, t, J=7,3Hz), 1,00-1,52(4H, m),  
1,29(9H, s), 3,84(3H, s), 4,58(2H, s), 6,70(1H, dt, J=7,6,1,5Hz),  
6,83-7,00(3H, m), 7,44(2H, d, J=8,8Hz), 7,48(1H, t, J=4,9Hz), 8,37(2H, m),  
9,11(2H, d; J=4,9Hz)

10 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 2965, 1720, 1620, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,  
1080, 750

#### Esimerkki 110

##### (Yhdisteen 112 synteesi)

Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen 4-t-butyyli-N-[6-(3-hydroksi-2-metyylipropylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidia, jolloin saatiin 3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-2-metyylipropionihappo vaaleankeltaisena jauheena.

20  $^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,11(3H, d, J=7,1Hz), 1,27(9H, s), 2,81(1H, m),  
3,84(3H, s), 4,61(1H, dd, J=10,8,6,1Hz), 4,70(1H, dd, J=10,8,5,9Hz),  
6,68(1H, dt, J=7,7,1,7Hz), 6,86(1H, dd, J=8,0,1,2Hz),  
25 6,94(1H, dt, J=8,3,1,2Hz), 7,01(1H, d, J=7,6Hz), 7,42(2H, d, J=8,5Hz),  
7,50(1H, t, J=4,9Hz), 8,37(2H, m), 9,16(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 2965, 1720, 1620, 1560, 1500, 1340, 1255, 1175,  
1080, 750

#### Esimerkki 111

##### (Yhdisteen 117 synteesi)

30 Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen 4-t-butyyli-N-[6-(3-hydroksipropylioksi)-2-(4,6-dimetyyli-2-pyrimidinyyli)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidia, jolloin saatiin 3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-2-(4,6-dimetyyli-2-pyrimi-

dinyyli)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyylioksi]propionihappo valkoisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 30(9H, s), 2, 66(6H, s), 2, 69(2H, t, J=6, 5Hz),

3, 91(3H, s), 4, 74(2H, t, J=6, 5Hz), 6, 79(1H, dt, J=7, 8, 1. 2Hz).

6, 93(1H, dd, J=8, 1. 1. 2Hz), 6, 98(1H, m), 7, 04(1H, t, J=7, 7Hz), 7, 12(1H, s),

7, 45(2H, d, J=8, 8Hz), 8, 37(2H, m)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3385, 2965, 1730, 1620, 1580, 1500, 1340, 1255, 1170,

1080, 750

10 **Esimerkki 112**

**(Yhdisteen 124 synteesi)**

Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen 4-isopropyyli-N-[6-(3-hydroksipropyylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidia, jolloin saatiin 3-[6-(4-t-isopropyylifenyyllisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionihappo vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ -CD $_3$ OD, ppm, TMS) : 1, 23(6H, d, J=7, 1Hz), 2, 62(2H, t, J=6, 2Hz),

2, 94(1H, sep, J=7, 1Hz), 3, 91(3H, s), 4, 74(2H, t, J=6, 2Hz),

6, 85(1H, t, J=7, 7Hz), 6, 90-7, 04(2H, m), 7, 10(1H, dt, J=7, 7, 1, 5Hz),

7, 29(2H, d, J=8, 3Hz), 7, 53(1H, t, J=4, 6Hz), 8, 33(2H, m), 9, 02(2H, d, J=4, 6Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3385, 2965, 1730, 1620, 1500, 1340, 1255, 1170, 1080,

750

**Esimerkki 113**

**(Yhdisteen 113 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 112 ja 2-aminopyridiinia, jolloin saatiin N-(2-pyridyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyyllisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-2-metyylipropionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1, 19(3H, d, J=6, 8Hz), 1, 29(9H, s), 3, 04(1H, m),

3, 86(3H, s), 4, 42(1H, dd, J=10, 7, 6, 2Hz), 4, 89(1H, dd, J=10, 7, 6, 7Hz),

6, 67(1H, dt, J=7, 2, 1, 7Hz), 6, 81-7, 16(4H, m), 7, 42(2H, d, J=8, 5Hz),

7,43(1H, t, J=4,6Hz). 7,69(1H, dt, J=7,8,2,0Hz). 8,15-8,25(2H, m),  
8,36(2H, m). 9,06(2H, d, J=4,6Hz). 9,14(1H, brs)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2965. 1695. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1170. 1085.

750

5

**Esimerkki 114**

**(Yhdisteen 114 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 112 ja 2-isopropyylianiiliinia, jolloin saatiin N-(2-isopropyyli-fenyylisulfonyyliamino)-3-[6-(4-t-butyyli-fenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]-2-metyyli-propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS): 0,99(3H, d, J=6,8Hz). 1,01(3H, d, J=6,8Hz).

1,17(3H, d, J=6,8Hz). 1,23(9H, s). 2,91-3,08(2H, m). 3,86(3H, s).

15

4,26(1H, dd, J=11,0,6,8Hz). 5,06(1H, dd, J=11,0,3,3Hz).

6,77(1H, t, J=7,6Hz). 6,91(1H, d, J=7,3Hz). 6,96-7,34(7H, m).

7,38(2H, d, J=8,6Hz). 8,39(2H, m). 8,49(2H, m). 9,01(1H, brs)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2965. 1670. 1580. 1560. 1500. 1345. 1255. 1175. 1080.

20

755

**Esimerkki 115**

**(Yhdisteen 108 synteesi)**

Esimerkissä 6 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 3 ja metanolia, jolloin saatiin metyyli-3-[6-(4-t-butyyli-fenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionaatti vaaleankeltaisena öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS): 1,29(9H, s). 2,68(2H, t, J=6,2Hz). 3,60(3H, s).

3,92(3H, s). 4,77(2H, t, J=6,2Hz). 6,83(1H, dt, J=7,6,1,5Hz).

30

6,96(1H, d, J=7,1Hz). 7,02(1H, m). 7,10(1H, t, J=7,6Hz). 7,42(2H, d, J=8,5Hz).

7,42(1H, t, J=4,9Hz). 8,36(2H, m). 9,01(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2960. 1740. 1580. 1560. 1500. 1340. 1255. 1175. 1080.

750

**Esimerkki 116****(Yhdisteen 115 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 124 ja 2-isopropyylianiiliinia, jolloin saatiin N-(2-isopropyylifenyyl)-3-[6-(4-isopropyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleanruskeana öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,07(6H, d, J=6,8Hz), 1,22(6H, d, J=6,8Hz),

2,86(2H, t, J=6,3Hz), 2,92(1H, sep, J=6,8Hz), 3,02(1H, sep, J=6,8Hz),

3,92(3H, s), 4,93(2H, t, J=6,3Hz), 6,80(1H, t, J=7,4Hz),

6,95(1H, d, J=7,6Hz), 7,00-7,40(7H, m), 8,42(2H, m), 8,59(2H, m),

8,84(2H, m)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1670, 1580, 1560, 1500, 1345, 1255, 1170, 1085,

760

**Esimerkki 117****(Yhdisteen 116 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 124 ja 2-aminopyridiinia, jolloin saatiin N-(2-pyridyyli)-3-[6-(4-isopropyylifenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,22(6H, d, J=6,8Hz), 2,77(2H, t, J=6,3Hz),

2,92(1H, sep, J=6,8Hz), 3,86(3H, s), 4,86(2H, t, J=6,3Hz),

6,68(1H, dt, J=7,7,1,5Hz), 6,86(1H, dd, J=8,1,1,2Hz), 6,90-7,06(3H, m),

7,26(2H, d, J=8,6Hz), 7,42(1H, t, J=4,9Hz), 7,67(1H, dt, J=7,9,2,0Hz),

8,14(1H, d, J=8,3Hz), 8,25(1H, m), 8,39(2H, m), 8,52(1H, brs),

9,04(2H, d, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2960, 1695, 1580, 1560, 1500, 1340, 1255, 1170, 1085,

750

**Esimerkki 118****(Yhdisteen 120 synteesi)**

Esimerkissä 54 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 117 ja 2-aminopyridiinia, jolloin saatiin

5 N-(2-pyridyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-2-(4,6-dimetyyli-2-pyrimidinyyli)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,30(9H, s), 2,66(6H, s), 2,74(2H, t, J=6,1Hz),

3,84(3H, s), 4,87(2H, t, J=6,1Hz), 6,65(1H, t, J=7,3Hz), 6,80-6,98(3H, m),

10 7,04(1H, m), 7,16(1H, s), 7,44(2H, d, J=8,3Hz), 7,69(1H, t, J=7,0Hz),

8,15(1H, d, J=8,3Hz), 8,22(1H, d, J=3,9Hz), 8,38(2H, m), 8,48(1H, brs)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1695, 1620, 1580, 1500, 1345, 1255, 1170, 1085.

750

**Esimerkki 119****(Yhdisteen 121 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 117 ja 2-isopropyylianiliinia, jolloin saatiin

20 N-(2-isopropyylifenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-2-(4,6-dimetyyli-2-pyrimidinyyli)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,04(6H, d, J=6,8Hz), 1,30(9H, s), 2,54(6H, s),

2,82(2H, t, J=6,2Hz), 2,88(1H, sep, J=6,8Hz), 3,86(3H, s),

25 4,91(2H, t, J=6,2Hz), 6,67-7,54(11H, m), 7,75(1H, brs), 8,40(2H, m)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1670, 1620, 1575, 1500, 1345, 1255, 1180, 1085.

755

**Esimerkki 120****(Yhdisteen 122 synteesi)**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 118 ja 2-isopropyylianiliinia, jolloin saatiin

30 N-(2-isopropyylifenyyli)-3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-2-(4,6-dietoksi-2-pyrimidinyyli)-5-(2-

metoksifenoksi)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaalean-  
keltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,07(6H, m), 1,29(9H, s), 1,43(6H, m),

2,71-2,92(3H, m), 3,86(3H, brs), 4,54(4H, m), 4,88(2H, t, J=6,0Hz),

6,12(1H, s), 6,54-7,52(10H, m), 8,35(2H, m)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1670, 1590, 1500, 1345, 1255, 1180, 1085, 755

#### Esimerkki 121

##### (Yhdisteen 123 synteesi)

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen yhdistettä 119 ja 2-isopropyylianiiliinia, jolloin saatiin N-(2-isopropyyli-fenyyl)-3-[6-(4-t-butyylifenyyli-sulfonyyli-amino)-2-(4,6-di-isopropyyli-2-pyrimidinyyli)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyylioksi]propionamidi vaaleankeltaisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,07(6H, m), 1,30(9H, s), 1,41(12H, d, J=6,1Hz),

2,75-2,95(3H, m), 3,86(3H, brs), 4,88(2H, t, J=6,0Hz),

5,52(2H, sep, J=6,1Hz), 6,05(1H, s), 6,54-7,46(10H, m), 8,32(2H, m)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2965, 1670, 1620, 1575, 1500, 1345, 1255, 1175, 1105, 755

#### Esimerkki 122

##### (Yhdisteen 109 synteesi)

(1) Asetoniin (10 ml) liuotettuun 3-bentsyylioksi-1-propanoliin (1,66 g) lisättiin 2 N Jonesin reagenssia (10 ml) samalla jäädyttäen jäällä ja seosta sekoitettiin 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Lisättiin etyyliasettaattia ja saatu seos pestiin vedellä. Orgaaninen kerros uutettiin kyllästetyllä  $\text{K}_2\text{CO}_3$ :n vesiliuoksella ja vesipitoinen kerros pestiin etyyliasetaatilla. Pesty aine tehtiin happamaksi laimealla suolahapolla, uutettiin jälleen etyyliasetaatilla ja pestiin sitten kyllästetyllä suolaliuoksella. Kuivaaminen vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkeväminen alennetussa paineessa tuottivat 1,27 g 3-bentsyylioksi-propionihappoa värittöminä kiteinä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 2,67(2H, t, J=6,4Hz), 3,75(2H, t, J=6,4Hz),

4,55(2H, s), 7,25-7,38(5H, m)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3430, 3032, 2927, 1716, 1455, 1366, 1235, 1201, 1104, 1072,

739, 698

(2) Oksalyylikloridia (880 mg) lisättiin 3-bentsyylioksi-  
 propionihapon (1,04 g) liuokseen bentseenissä (10  
 ml). Sen jälkeen lisättiin dimetyyliformamidia (100 mg).  
 Saatua seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan huoneenlämpö-  
 5 tilassa, minkä jälkeen bentseeni tislattiin pois. Atseo-  
 trooppinen tislaukseen toteutettiin kahdesti käyttämällä bent-  
 seeniä (10 ml) ja saatu jäännös liuotettiin tetrahydrofu-  
 raaniin (10 ml). Liuokseen lisättiin 3-metyyli-3-okseta-  
 nyyylimetyylialkoholia (620 mg) ja sitten trietyyliamiinia  
 10 (620 mg). Seosta sekoitettiin 5 tunnin ajan huoneenlämpö-  
 tilassa. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasettaattia ja sen  
 jälkeen se pestiin kyllästetyllä  $K_2CO_3$ :n vesiliuoksella,  
 vedellä, 1 N HCl:llä, vedellä ja kyllästetyllä suolaliuok-  
 sella ja sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaa-  
 15 tilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja  
 jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografian  
 avulla (etyyliasettaatti-heksaani 2:1) jolloin saatiin  
 1,01 g 3-metyyli-3-oksetanyylimetyyli-3-bentsyylioksi-  
 propionaattia vaaleankeltaisena öljynä.

$^1H$ -NMR(CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 1,32(3H, s), 2,67(2H, t, J=6, 4Hz),

3,77(2H, t, J=6, 4Hz), 4,20(2H, s), 4,36(2H, d, J=6, 1Hz),

4,51(2H, t, J=6, 1Hz), 4,53(2H, s), 7,24-7,39(5H, m)

IR(CHC  $\ell_3$ )  $cm^{-1}$  : 3012, 2968, 2878, 1736, 1455, 1379, 1365, 1249, 1183,

1103, 1072, 981, 834

(3) 3-metyyli-3-oksetanyylimetyyli-3-bentsyylioksi-  
 propionaatti (521 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin argo-  
 nilmakehässä ja liuokseen lisättiin trifluoriboraani-di-  
 etyylietteriä  $-15$  °C:n lämpötilassa. Seosta sekoitettiin  
 5 tunnin ajan  $-15$  °C:n lämpötilassa. Reaktioseokseen li-  
 30 sätettiin trietyyliamiinia (280  $\mu$ l) ja sekoittamista jatket-  
 tiin 15 minuutin ajan. Sen jälkeen lisättiin dietyyliet-  
 teriä (3 ml). Saostuneet kiteet poistettiin reaktioseok-  
 sesta suodattamalla, sitten emälius väkevöitiin alenne-  
 35 tussa paineessa. Jäännös puhdistettiin aluminapylväskroma-

tografian avulla (etyyliasettaatti-heksaani 1:3), jolloin saatiin 385 mg 1-(2-bentsyylioksietyyli)-4-metyyli-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktaania värittömänä kiinteänä aineena.

5  $^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 0,79(3H, s), 2,07(2H, t, J=7,6Hz),

3,62(2H, t, J=7,6Hz), 3,88(6H, s), 4,51(2H, s), 7,27-7,35(5H, m)

IR(CHC  $\ell_3$ ) $\text{cm}^{-1}$  : 3446, 2937, 2881, 1475, 1454, 1371, 1347, 1252, 1192,

1126, 1099, 1052, 1005, 990, 944, 907, 745

10 (4) Nestemäiseen ammoniakkiin (35 ml) lisättiin argonilmakehässä 1-(2-bentsyylioksietyyli)-4-metyyli-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktaanin (3,54 g) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa (8 ml). Seokseen lisättiin metallista natriumia (500 mg) ja saatua seosta sekoitettiin 3 tunnin

15 ajan  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ :n lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin ammoniumkloridia, minkä jälkeen ammoniakki haihdutettiin ja tetrahydrofuraani haihdutettiin alenretussa paineessa. Jäännös pestiin eetterillä ja saatu kiinteä aine lisättiin kyllästettyyn suolaliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla.

20 Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 1-(2-hydroksietyyli)-4-metyyli-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktaani (1,4 g) vaaleankeltaisena öljynä.

25  $^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\ell_3$ , ppm, TMS) : 0,82(3H, s), 1,95(2H, t, J=5,4Hz),

3,75(2H, brt, J=5,4Hz), 3,93(6H, s)

(5) Natriumhydridiä (35 mg) lisättiin 1-(2-hydroksietyyli)-4-metyyli-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktaanin (50 mg) liuokseen dimetyylisulfoksidissa (2 ml). Seosta sekoitettiin 10 minuutin ajan huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisättiin 4-t-butyyli-N-[6-kloori-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidia (93 mg). Saatua seosta sekoitettiin 5

30 tunnin ajan  $70\text{ }^\circ\text{C}$ :n lämpötilassa. Reaktioseos jäädytettiin, minkä jälkeen siihen lisättiin kyllästettyä sitruu-

35

nahapon vesiliuosta (200  $\mu$ l) ja sen jälkeen seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasettaattia. Saatu seos pestiin peräjälkeen vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella.

5           Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografian avulla (kloroformi-metanoli 7:1), jolloin saatiin  
10           40 mg 3-hydroksi-2-hydroksimetyyli-2-metyylipropyli-3-[6-(4-t-butyyli-fenyylisulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]propionaattiavaaleankeltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC  $\text{Cl}_2$ , ppm, TMS) : 0,75(3H, s), 1,29(9H, s), 2,75(2H, t, J=6,1Hz),

3,44(2H, d, J=11,0Hz), 3,48(2H, d, J=11Hz), 3,96(3H, s), 4,14(2H, s),

15           4,81(2H, t, J=6,1Hz), 6,85(1H, m), 6,95-7,06(2H, m), 7,12(1H, m),

7,37-7,44(3H, m), 8,37(2H, d, J=8,1Hz), 9,01(2H, c, J=4,9Hz)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3412, 2965, 1735, 1580, 1560, 1500, 1385, 1255, 1175,

1082, 752, 630, 576

20           Näin saatu yhdiste 109 lisättiin HCl-asetoniin ja sekoitettiin, jolloin saatiin yhdiste 3.

#### **Esimerkki 123**

##### **(Yhdisteen 118 synteesi)**

(1) Propaanidioli (532 mg) liuotettiin vedettömään  
25           dimetyyliformamidiin (5 ml) argonilmakehässä ja saatuun liuokseen lisättiin natriumhydridiä (50-%:inen dispersio öljyssä) (21 mg) huoneenlämpötilassa.

4-t-butyyli-N-[6-kloori-2-(4,6-dimetoksi-2-pyrimidinyyli)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyyli]bentseeni-  
30           sulfonamidin (409 mg) liuos vedettömässä dimetyyliformamidissa (2,4 ml) lisättiin tipoittain edellä saatuun seokseen samalla jäähdyttäen jäällä. Saatua seosta sekoitettiin 3,5 tunnin ajan 60 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin kylmään 1 N suolahappoon ja uutettiin etyyli-  
35           asetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä suo-

laliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, sitten väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografian avulla (kloroformi/metanoli = 20/1), jolloin saatiin 4-t-butyyli-N-[2-  
 5 (4,6-di-(3-hydroksipropylioksi)-2-pyrimidinyyli)-6-(3-hydroksipropylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidi (250 mg) värittömänä öljynä.

(2) Vedettömän etanolin (0,0245 ml) liuokseen vedettömässä dimetyyliformamidissa (1 ml) lisättiin argon-  
 10 ilmakehässä natriumhydridiä (50-%:inen dispersio öljyssä) (6 mg) huoneenlämpötilassa. 4-t-butyyli-N-[2-(4,6-di-(3-hydroksipropylioksi)-2-pyrimidinyyli)-6-(3-hydroksipropylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidin (15 mg) liuos vedettömässä dimetyyliformami-  
 15 dissa (0,7 ml) lisättiin tiptoittain edellä saatuun seokseen jäädyttäen samalla jäällä. Saatua seosta sekoitettiin 1,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa.

Reaktioseos kaadettiin kylmään 1 N suolahappoon ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin  
 20 kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, sitten väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin preparatiivisen silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla (kloroformi/metanoli =  
 25 15/1), jolloin saatiin 4-t-butyyli-N-[2-(4,6-dietoksi-2-pyrimidinyyli)-6-(3-hydroksipropylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidi (8 mg) värittömänä öljynä.

(3) Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen 4-t-butyyli-N-[2-(4,6-dietoksi-2-pyrimidinyyli)-  
 30 6-(3-hydroksipropylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidia (19 mg), jolloin saatiin 3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-2-(4,6-dietoksi-2-pyrimidinyyli)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyylioksi]propionihappo (9,1 mg) värittömänä öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 1,45(6H, t, J=7, 0Hz),  
 2,76(2H, t, J=6, 3Hz), 3,87(3H, s), 4,56(4H, q, J=7, 0Hz),  
 4,73(2H, t, J=6, 3Hz), 6,12(1H, s), 6,73-7,07(4H, m), 7,38(2H, d, J=8, 9Hz),  
 8,07-8,28(2H, br)

5

IR(CHC l<sub>3</sub>)cm<sup>-1</sup> : 3520, 3373, 3201, 2967, 1719, 1619, 1592, 1576

#### Esimerkki 124

##### (Yhdisteen 119 synteesi)

Esimerkissä 123 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen 4-t-butyyli-N-[2-(4,6-di(3-hydroksipropyylioksi)-2-pyrimidinyyli)-6-(3-hydroksipropyylioksi)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyyli]bentseenisulfonamidia ja isopropyylialkoholia, jolloin saatiin 3-[6-(4-t-butyylifenyylisulfonyyliamino)-2-(4,6-di-isopropyylioksi)-2-pyrimidinyyli)-5-(2-metoksifenoksi)-4-pyrimidinyylioksi]propionihappo (23 mg) vaaleankeltaisena öljynä.

15

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,35(9H, s), 1,47(12H, d, J=6, 3Hz),

2,84(2H, t, J=6, 0Hz), 3,92(3H, s), 4,79(2H, t, J=6, 0Hz), 5,51-5,65(2H, m),

20

6,11(1H, s), 6,76-7,12(4H, m), 7,43(2H, d, J=8, 5Hz), 8,04-8,28(2H, br)

IR(CHC l<sub>3</sub>)cm<sup>-1</sup> : 3516, 3367, 2968, 1719, 1619, 1591, 1575

#### Esimerkki 125

##### (Yhdisteen 125 synteesi)

25

(1) Yhdiste 2 (135 mg) ja N,O-dimetyylihydroksi-amiini·HCl (93 mg) liuotettiin DMF:iin (3 ml). Saatuun liuokseen lisättiin trietyyliamiinia (0,30 ml) ja 50-prosenttista propaanifosfonihappoanhydridiä etyyliasetaatissa (0,12 ml) samalla jäädyttäen jäällä. Seosta sekoi-tettiin 1 tunnin ajan samalla jäädyttäen jäällä ja sitten yön yli huoneenlämpötilassa.

30

Reaktioseos väkevöitiin alenretussa paineessa. Jäännös uutettiin etyyliasetaatilla ja pestiin 1 N suolahapolla, kyllästetyllä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alenretussa paineessa,

35

jolloin saatiin 111 mg N-metyyli-N-metoksi-[6-(4-t-butyyli-  
lifenyyli-sulfonyyliamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(2-  
pyrimidinyyli)-4-pyrimidinyylioksi]asetamidia (saanto  
79 %) värittömänä jauheena.

5 (2) N-metyyli-N-metoksi-[6-(4-t-butyyli-fenyyli-sul-  
fonyyliamino)-5-(2-metoksifenyyli)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-  
pyrimidinyylioksi]asetamidi (36 mg) liuotettiin vedettö-  
mään THF:iin (2 ml) argonilmakehässä. Liuokseen lisättiin  
tipoittain 3 N metyylimagnesiumbromidin liuosta (0,079 ml)  
10 eetterissä -30 °C:n lämpötilassa. Seosta sekoitettiin  
-30 °C:n lämpötilassa 20 minuutin ajan.

Lisättiin kyllästettyä ammoniakkiä ja uutettiin  
etyyliasetaatilla. Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi  
2 N suolahapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaani-  
15 set kerrokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä suola-  
liuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja  
väkevöitiin alennetussa paineessa.

Jäännös puhdistettiin preparatiivisen silikagee-  
liohutkerroskromatografian avulla (kloroformi/etyylialko-  
20 holi = 5/1), jolloin saatiin 4-t-butyyli-N-[5-(2-metoksi-  
fenoksi)-6-(2-oksopropyylioksi)-2-(2-pyrimidinyyli)-4-  
(pyrimidinyyli)]bentseenisulfonamidi (16 mg) vaaleankeltai-  
sena jauheena (saanto 47 %).

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1,29(9H, s), 2,12(3H, s), 3,96(3H, s),

25 5,09(2H, s), 6,84-7,16(4H, m), 7,40-7,45(3H, m), 8,38(2H, brs),

8,99(2H, d, J=4,8Hz)

IR(CHC l<sub>3</sub>)cm<sup>-1</sup> : 3371, 3198, 2968, 1739, 1580, 1559, 1499, 1470

#### Koe-esimerkki 1

30 **Endoteliinin sitoutumisen estämistä koskeva koe**

Reseptorimembraaninäytteiden (EM<sub>A</sub>) valmistus sian  
rinta-aortan sileistä lihaksista:

Sian rinta-aortta, joka oli erotettu rasvakudokses-  
ta ja josta oli poistettu endoteeli käyttämällä harsokan-  
35 gasta, hienonnettiin ja sitten se homogenoitiin kolme ker-

taa Tris-HCl-puskuriin (pH-arvo 7,4) (puskuri A), joka sisälsi 0,25 mol/l sakkaroosia, 3 mmol/l eteenidiamiini-tetraetikkahappoa, 5 µg/ml aprotiniinia, 10 µg/ml pepsta-tiini A:ta, 10 µg/ml leupeptiiniä ja 0,1 µmol/l p-amidino-  
 5 fenyyli-metaanisulfonyylifluoridia. Tuotetta sentrifugoi-ttiin 30 minuutin ajan kierrosnopeudella 1 000 x g, minkä jälkeen päällysnestettä sentrifugoitiin vielä 30 minuutin ajan kierrosnopeudella 100 000 x g. Pelletit suspendoitiin puskuriin A ja suspensiota sentrifugoitiin uudelleen 30  
 10 minuutin ajan kierrosnopeudella 100 000 x g. Pelletit sus-pendoitiin puskuriin A ja suspensio varastoitiin -80 °C:n lämpötilaan.

<sup>125</sup>I-endoteliini-1:n sitoutumismääritys:

Näin saatua membraaninäytettä (1 µl) inkuboitiin  
 15 <sup>125</sup>I-endoteliini-1:n (2 x 10<sup>-11</sup> M) ja yhdisteiden eri konsent-raatioiden kanssa 2 tunnin ajan 25 °C n lämpötilassa 250 µl:ssa 50 mM Tris-HCl-puskuria (pH 7,4), joka sisälsi 0,5 % nautaeläimen seerumin albumiinia. Inkuboitu seos suodatettiin käyttämällä HVPP-suodattimia (huokoskoko  
 20 0,45 µm, Miliporen tuote). Suodattimet pestiin kylmällä puskuri A:lla neljä kertaa ja sitten suoritettiin mittaus gammasädelaskimella (Aroka Autowell Gamma System ARC-251).

Reseptorimembraaninäytteen (ET<sub>B</sub>) valmistus rotan ai-  
 25 voista ja <sup>125</sup>I-endoteliini-1-määritys:

Rotan aivokudos hienonnettiin ja raaka reseptori-  
 membraaninäyte valmistettiin samalla tavalla, jota käytet-tiin edellä mainitun sian rinta-aortan tapauksessa. Myös  
 30 <sup>125</sup>I-endoteliini-1-määritys toteutettiin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

Näin toteutetun endoteelin sitoutumisen estämistä koskevan kokeen tulokset näiden kahden reseptorin osalta on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10

Yhdiste nro	IC <sub>50</sub> (μM)	
	ET <sub>A</sub>	ET <sub>B</sub>
2	9,4	0,8
9	0,72	2,9
5 10	10 0,51	0,65
12	0,32	0,82
14	0,82	0,0028
15	3,2	0,016
18	0,15	0,023
10 25	1,9	0,037
29	3,1	0,03
34	0,39	0,22
38	16,9	0,019
48	0,16	0,00075
15 53	0,098	0,00082
92	0,0095	0,1

## Koe-esimerkki 2

1) ET<sub>A</sub>-reseptoriin kohdistuva antagonismitoiminta

20 Rinta-aortta poistettiin urospuoliselta SD-rotalta ja valmistettiin aortan rengasnäytteet, joiden leveys oli 3 mm. Renkaat, jotka oli saatettu alttiiksi staattiselle 2 g:n jännitykselle, ripustettiin elinkylpyyn, joka oli täytetty 37-°C:isellä Krebs-Henseleit-liuoksella (NaCl, 118,4 mM, KCl, 4,7 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25,0 mM, glukoosi 10,0 mM) ja jota tuuletettiin kaasuseoksella, jossa oli 95 % O<sub>2</sub>:a ja 5 % CO<sub>2</sub>:a. Suoninäytettä esikäsiteltiin 20 minuutin ajan käyttämällä joko 10<sup>-7</sup> - 10<sup>-5</sup> M yhdistettä 92 tai sen liuotinta. Sen jälkeen lisättiin kumulatiivisesti endoteliini-1:tä liuotettuna kyllästettyyn suolaliuokseen, joka sisälsi 0,1 % nautaeläimen seerumia, ja isometrinen supistuminen havaittiin

25

30

alueella 1 - 100 ng/ml ( $4 \times 10^{-9}$  -  $4 \times 10^{-8}$  M) endoteliinia, yhdisteiden vaikutusten tutkimiseksi. Kuvio 1 esittää supistumisvasteet (%) normalisoituna suhteessa supistumisvasteeseen, joka oli saatu käyttämällä 80 mM KCl:a.

5                   **2)  $ET_B$ -reseptoriin kohdistuva antagonismitoiminta**

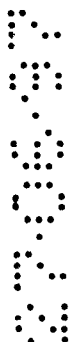
Keuhkovaltimo poistettiin urospuoliselta NZW-kaniniinilta ja valtimonäytteet, jotka oli valmistettu kuten edellä on kuvattu, ripustettiin elinkylpyyn samalla tavalla kuin edellä on kuvattu käyttämällä staattista 1 g:n jännitystä. Näytettä esikäsiteltiin 30 minuutin ajan käyttämällä joko  $3 \times 10^{-8}$  -  $3 \times 10^{-7}$  M yhdistettä 68 tai sen liuotinta. Sen jälkeen sarafotoksiini (SRTX) s6c:tä, joka on  $ET_B$ -reseptorin valikoiva agonisti, lisättiin kumulatiivisella tavalla ja isometrinen supistuminen havaittiin alueella  $10^{-12}$  -  $3 \times 10^{-17}$  M sarafotoksiini s6c:tä, yhdisteiden vaikutusten tutkimiseksi. Kuvio 2 esittää supistumisvasteet (%) normalisoituna suhteessa supistumisvasteeseen, joka oli saatu käyttämällä 60 mM KCl:a.

Edellä esitetyistä esimerkeistä havaittiin, että tämän keksinnön yhdisteet osoittavat merkittävää antagonismivaikutusta  $ET_A$ - ja  $ET_B$ -reseptoreihin, jotka ovat läsnä verisuoninäytteissä.

**Teollinen käyttökelpoisuus**

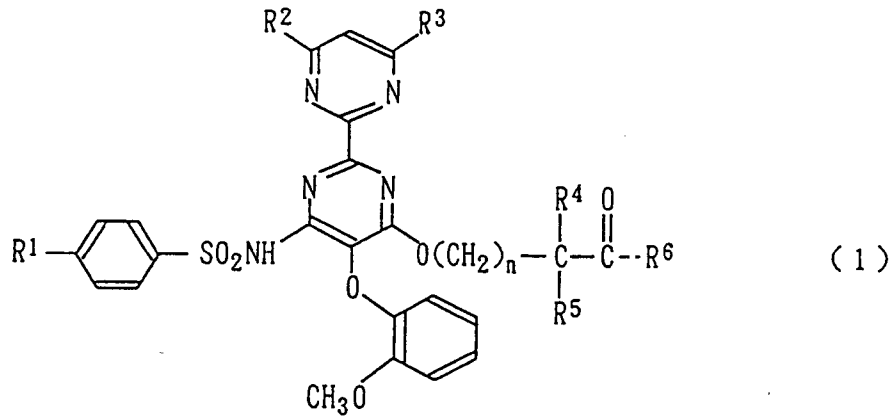
Tämän keksinnön uudet pyrimidiinijohdannaiset (1) osoittavat voimakasta sitoutumista estävää aktiivisuutta endoteliiniä vastaan, jolla on erittäin voimakas verisuonia supistava vaikutus ja proliferatiivinen vaikutus soluihin. Sen vuoksi yhdisteet ovat tehokkaita lääkkeitä erilaisia endoteliinin liittyviä tauteja ja sairauksia varten, mukaan luettuna sydäntaudit, kuten iskeeminen sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriö ja epästabiili rasisusrintakipu; hengityselinten taudit, kuten astma; korkea verenpaine, kuten keuhkovaltimoiden kohonnut verenpaine, munuaisperäinen verenpainetauti ja elimen siirtoon liittyvä korkea verenpaine;

verenkiertoon liittyvät taudit, kuten lukinkalvonalainen verenvuoto ja verisuonikouristus; munuaistaudit, kuten akuutti ja krooninen munuaisen vajaatoiminta; diabetes, hyperlipemia, ja muut taudit, jotka seuraavat verisuonivammaa; arterioskleroosi; maksataudit, kuten alkoholin aiheuttamat maksataudit; gastrointestinaaliset sairaudet, kuten mahalaukun limakalvoon liittyvät sairaudet; luutaudit; eturauhasen liikakasvu; virtsatie-sairaudet; syöpä; ja ihotaudit samanaikaisesti melanosyyttien lisääntymisen kanssa.



## Patenttivaatimukset

1. Pyrimidiinijohdannainen tai sen suola, t u n -  
n e t t u siitä, että mainitulla pyrimidiinijohdannaisel-  
5 la on kaava (1)



jossa

$R^1$  esittää alempaa alkyyliryhmää;

molemmat ryhmistä  $R^2$  ja  $R^3$ , jotka ovat samanlaisia  
tai erilaisia, esittävät vetyatomia, alempaa alkyyliryhmää  
20 tai alempaa alkoksyyliiryhmää;

molemmat ryhmistä  $R^4$  ja  $R^5$ , jotka ovat samanlaisia  
tai erilaisia, esittävät vetyatomia tai alempaa alkyyli-  
ryhmää;

$R^6$  esittää alempaa alkyyliryhmää,  $-OR^7$ -ryhmää tai  
25  $-NR^8R^9$ -ryhmää; ja  $n$  on luku väliltä 0 - 3; jolloin  $R^7$  esit-  
tää vetyatomia, alempaa alkyyliryhmää, fenyyliiryhmää, jol-  
la voi olla substituentti, tai aralkyyliiryhmää, jolla voi  
olla substituentti; ja molemmat ryhmistä  $R^8$  ja  $R^9$ , jotka  
ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät vetyatomia, hyd-  
30 roksyyliiryhmää, alempaa alkyyliryhmää, jolla voi olla  
substituentti, alempaa alkenyyliiryhmää, jolla voi olla  
substituentti, aryyliiryhmää, jolla voi olla substituentti,  
aralkyyliiryhmää, jolla voi olla substituentti, aminoryh-  
mää, jolla voi olla substituentti, heterosyklistä ryhmää,  
35 jolla voi olla substituentti, heterosyklistä alkyyliryh-

mää, jolla voi olla substituentti, tai  $R^8$  ja  $R^9$  voivat olla kytkettynä toisiinsa siten, että ne muodostavat 5 - 7-jäsenisen renkaan yhdessä niiden viereisen typpi-atomin kanssa.

5           2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen pyrimidiini johdannainen tai johdannaisen suola, t u n n e t t u siitä, että  $R^1$  on isopropyyliryhmä tai tert-butyyliryhmä.

10           3. Lääke, t u n n e t t u siitä, että se sisältää aktiivisena aineena patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen pyrimidiini johdannaisen tai johdannaisen suolan.

          4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen lääke, t u n n e t t u siitä, että se on hyödyllinen endoteliinin aiheuttaman taudin estämiseksi tai hoitamiseksi.

15           5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen lääke, t u n n e t t u siitä, että endoteliinin aiheuttama tauti on verenkiertotauti.

20           6. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen pyrimidiini johdannaisen tai johdannaisen suolan ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

          7. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen pyrimidiini johdannaisen tai johdannaisen suolan käyttö lääkkeenä.

25           8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että se toteutetaan endoteliinin aiheuttaman taudin estämiseksi tai hoitamiseksi.

          9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että endoteliinin aiheuttama tauti on verenkiertotauti.

30           10. Menetelmä endoteliinin aiheuttaman taudin hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että potilaalle annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaista pyrimidiini johdannaista tai johdannaisen suolaa.

Fig. 1

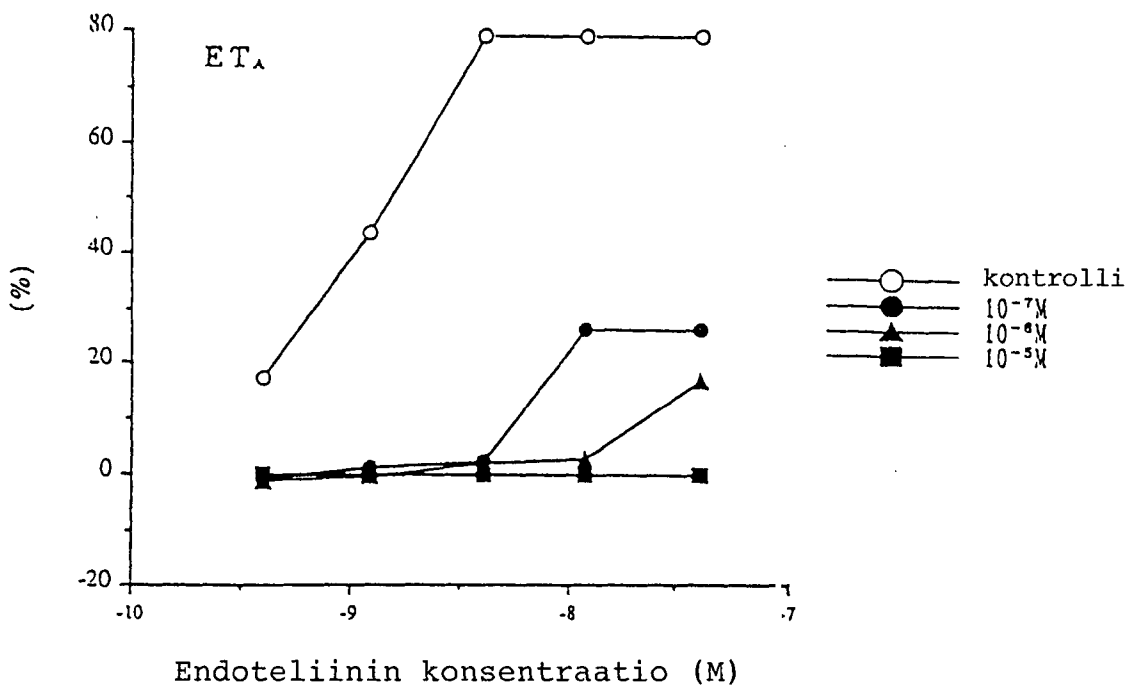


Fig. 2

