



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41270 (13) C2

(51) 7 C07D239/69, A61K31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СУЛЬФОНАМІДИ І ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ

(21) 93004638

(22) 08.12.1993

(24) 17.09.2001

(31) 3777/92, 3114/93

(32) 10.12.1992, 14.10.1993

(33) CH, CH

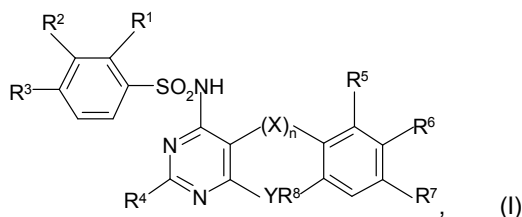
(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Брой Фолькер, DE, Буррі Каспар, CH, Кассал Жан-Марі, FR, Клоцель Мартін, FR, Хірт Жорж, FR, Льюфлер Бернд Міхаель, DE, Мюллер Марсель, CH, Нейдхарт Вернер, FR, Рамус Генрі, CH

(73) Ф. ХОФМАНН - ЛЯ РОШ АГ, CH

(56) EP 0526708 A1, 10.02.1993

(57) 1. Сульфонамиди формулы (I)



где R¹ обозначает водород, низший алкил,
R² обозначает водород, низший алкил,
R³ обозначает водород, низший алкил,
R² и R³ обозначают вместе метилендиокси, этилендиокси или изопропилидендиокси,
R⁴ обозначает водород, низший алкил, низший алкокси, низший алкилтио, окси-низший алкил, окси-низший алкокси-низший алкил, окси-низший алкокси-низший алкокси, алкокси-низший алкил, алкокси-низший алкилокси, amino-низший алкил, низший алкиламино-низший алкил, морфолино, 2-пиримидинил, -CHO, -CH₂OH или -CH₂Cl,
R⁵-R⁸ обозначают водород, галоген, низший алкокси, низший алкилтио,
X обозначает -O- или -S-,
Y обозначает -CHO, C₁₋₄-алкил, -(CH₂)₁₋₄-Z-R⁹, -(CH₂)₀₋₃C(O)OR⁹, -(CH₂)₁₋₄-OC(O)(CH₂)₁₋₄CH₃, -(CH₂)₁₋₄OC(O)гет, -(CH₂)₁₋₄OCH₂CH(OH)CH₂OH и его циклические кетали,
-(CH₂)₁₋₄NR⁹CH₂CH(OH)CH₂OH,
-(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₁₋₄ZH, -(CH₂)₁₋₄NR⁹(CH₂)₁₋₄-ZH,
-(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₁₋₄-OC(O)гет, -(CH₂)₁₋₄гал, -OR¹²,
R⁹ представляет собой водород или C₁₋₄-алкил,
R¹² представляет собой C₁₋₄-алкил или -(CH₂)₀₋₄-арил,

Z обозначает -O-,
гет - гетероциклический остаток, такой как тие-нил, фурил, пиридинил,
гал - галоген,
п обозначает 0 или 1.
2. Сульфонамиды по п. 1, **отличающиеся** тем, что Y представляет собой -OR¹², R¹-R⁹, R¹², X, п имеют значения, указанные в п. 1.
3. Сульфонамиды по п. 1, **отличающиеся** тем, что Y представляет собой -CHO, C₁₋₄-алкил, -(CH₂)₁₋₄-Z-R⁹, -(CH₂)₁₋₄OC(O)гет, -C(O)OR⁹, -(CH₂)₁₋₄-OC(O)(CH₂)₁₋₄CH₃, CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH и его циклические кетали, -CH₂NR⁹CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂O-(CH₂)₁₋₄-ZH, -CH₂NR⁹(CH₂)₁₋₄-ZH, -CH₂O(CH₂)₁₋₄-OC(O)гет, -CH₂гал, R¹-R⁹, R¹¹, гет, гал, X, Z, п имеют значение, указанное в п. 1.
4. Сульфонамиды по любому из пп. 1-3, **отличающиеся** тем, что п обозначает 1 и X обозначает O.
5. Сульфонамиды по любому из пп. 1-4, **отличающиеся** тем, что R¹ и R² обозначают водород, R³ обозначает низший алкил.
6. Сульфонамиды по любому из пп. 1-5, **отличающиеся** тем, что R⁶ обозначает низший алкокси, R⁵ и R⁷ обозначают водород, R⁸ обозначает галоген.
7. Сульфонамиды по любому из пп. 1-6, **отличающиеся** тем, что R⁴ обозначает водород, 2-пиримидинил, морфолино.
8. Сульфонамиды по любому из пп. 1-7, **отличающиеся** тем, что Y обозначает -CHO, C₁₋₄-алкил, -(CH₂)₁₋₄-Z-R⁹, -CH₂O-CH₂CH(OH)CH₂OH и его циклические кетали, -CH₂NR⁹CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂O(CH₂)₁₋₄-ZH, -CH₂O(CH₂)₁₋₄-OC(O)гет, -CH₂гал.
9. Сульфонамиды по п. 2, **отличающиеся** тем, что они представляют собой:
4-третбутил-N-[6-этокси-5-(2-метоксифенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид и 4-третбутил-N-[6-метокси-5-(2-метоксифенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.
10. Сульфонамиды по п. 3, **отличающиеся** тем, что они представляют собой:
4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-метил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид,
4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-формил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид,

(19) UA (11) 41270 (13) C2

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-оксиметил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-хлорметил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-оксиэтоксиметил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид,

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-формил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид,

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-
окси-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид,

4-третбутил-N-[5-(2-хлорметил-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфон-амид.

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-окси-этоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензол-сульфонамид.

сложный 2-[6-(4-третбутил-фенилсульфоамино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил-метокси]-этиловый эфир тио-
фен-3-карбоновой кислоты,

(RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенок-
си)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметоксима-
тил)-2-морфолин-4-ил]-пиримидин-4-ил]-бензол-
сульфонамид.

(RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенок-
си)-6-(2,3-диоксипропоксиметил)-2-(морфолин-4-
ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид,

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-окси-этиламинометил)-пиримидин-4-ил]-бензол-сульфонамид,

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(3-окси-пропоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензол-сульфонамид,

(RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенок-
си)-6-(2,3-диокси-пропиламинометил)-пиримидин-
4-ил]-бензолсульфонамид.

(RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенок-
си)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметоксиме-
тил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

(RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенок-
си)-6-(2,3-диокси-пропоксиметил)-пиримидин-4-
ил]-бензолсульфонамид.

сложный 2-[6-(4-третбутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил-метокси]-этиловый эфир пиридин-3-ил-уксусной кислоты,

сложный 2-[6-(4-третбутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил-метокси]-этиловый эфир пиридин-4-ил-уксусной кислоты.

сложный 2-[6-(4-третбутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил-метокси]-этиловый эфир фуран-3-карбоновой кислоты.

сложный 2-[6-(4-третбутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил-метокси]-этиловый эфир тиофен-3-карбоновой кислоты.

сложный этиловый эфир 6-(4-третбутил-фенил-сульфонил-амино)-2-хлор-5-фенокси-пиримидин-3-карбоновой кислоты.

11. Сульфонамиды по п. 1, **отличающиеся** тем, что они представляют собой:

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-метил-2,2'-бипиримидинил-4-ил]-бензолсульфон-амид,

(S)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенок-
си)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметоксима-
тил)-2-морфолин-4-ил]-пиримидин-4-ил]-бензол-
сульфонамид.

(R)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенок-
си)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметоксими-
тил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензол-
сульфонамид,

(S)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-4-метокси-фенок-
си)-6-(2,3-диоксипропоксиметил)-2-(морфолин-4-
ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

(R)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенок-
си)-6-(2,3-диоксипропоксиметил)-2-(морфолин-4-
ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

(4S,5S)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(5-оксиметил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

(2S,3S)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2,3,4-триоксибутоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

6-(4-третбутил-фенилсульфонамино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидинил-4-карбосальдегид.

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-оксиметил-2,2'-бипиридин-4-ил]-бензолсульфо-
намид,

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-хлорметил-2,2'-бипиридин-4-ил]-бензолсульфо-
намид,

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-оксиэтоксиметил)-2,2'-бипиридин-4-ил]-бензолсульфонамид,

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфон-амид.

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-формил-6-метокси-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-оксиметил-6-метокси-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-хлорметил-6-метокси-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2-оксиэтоксиметил-6-метокси-пиримидин-4-ил)-бензолсульфонамид.

(RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокс)-2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси-метил]-6-метокси-пиримидин-4-ил]-бензолсульфон-амид.

(RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенок-
си)-2-(2,3-диоксипропоксиметил)-6-метокси-пири-
мидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

4-третбутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-аминометил-6-метокси-пиримидин-4-ил]-бензол-сульфонамид.

N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-метокси-этокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид.

N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-формил-6-(2-метокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид,

N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-оксиметил-6-(2-метокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид,

N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-хлорметил-6-(2-метокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид,

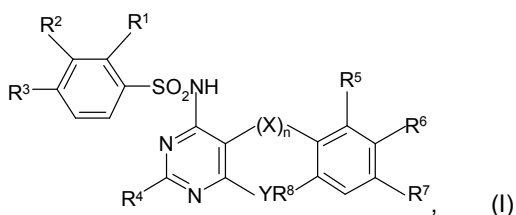
N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2-окси-этоксиметил)-6-(2-метокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид,

4-третбутил-N-[6-метокси-5-(2-метокси-фенилсульфонил)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид,

4-третбутил-N-[2-формил-6-метокси-5-(2-метокси-фенилсульфонил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид и

4-третбутил-N-[2-оксиметил-6-метокси-5-(2-метокси-фенилсульфонил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

Настоящее изобретение относится к новым сульфонамидам и их применению в качестве лечебных препаратов. Прежде всего, изобретение относится к новым соединениям формулы



где

R^1 обозначает водород, низший алкил, низший алкокси, низший алкилтио, галоген или трифторметил;

R^2 обозначает водород, низший алкил, галоген, низший алкокси, трифторметил или $-OCH_2COOR^9$;

R^3 обозначает водород, низший алкил, галоген, низший алкилтио, трифторметил, низший алкокси или трифторметокси;

R^2 и R^3 обозначают вместе бутадииенил, метилendioкси, этилендиоокси или изопропилидендиоокси;

R^4 обозначает водород, низший алкил, трифторметил, низший алкокси, низший алкилтио, оксинизший алкил, оксинизший алкокси, оксинизший алкокси-низший алкил, оксинизший алкокси-низший алкокси, алкокси-низший алкил, алкокси-низший алкилокси, низший алкилсульфинил, низший алкилсульфонил, 2-метокси-3-оксипропокси, 2-окси-3-фенилпропил, аминокс-низший алкил, низший алкиламино-низший алкил, ди-низший алкиламино-низший алкил, аминокс, низший алкиламино, ди-низший алкиламино, ариламино, арил, арилтио, арилокси, арил-низший алкил, гетероцикллил, гетероцикллил-низший алкил, гетероциклиламино, гетероцикллилокси, $-CHO$, $-CH_2OH$ или $-CH_2Cl$;

R^5-R^8 обозначают водород, галоген, трифторметил, низший алкокси, низший алкилтио, циано;

12. Сульфонамиды формулы (I) по любому из пп. 1-11, обладающие тормозящим действием на эндотелиальное связывание.

13. Сульфонамиды формулы (I) по любому из пп. 1-11 для изготовления лекарственных препаратов, которые обладают тормозящим действием на рецепторы эндотелина и воздействуют на процессы, связанные с повышенным сужением сосудов.

14. Фармацевтический препарат для лечения заболеваний, связанных с активностью эндотелина, содержащий активное начало и фармацевтически приемлемый носитель, **отличающийся** тем, что в качестве активного начала он содержит сульфонамиды формулы (I) или их соли в эффективном количестве.

Приоритет по пунктам:

10.12.92 - по пп. 1, 3-7, 9-12;

14.10.93 - по пп. 2 и 8.

R^6 вместе с R^5 либо R^7 обозначает бутадииенил, метилendioкси, этилендиоокси или изопропилидендиоокси;

X обозначает -O- или -S-;

Y обозначает $-CHO$, C_{1-4} -алкил, $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^9$,

$-(CH_2)_{1-4}-OC(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$,

$-(CH_2)_{1-4}OC(O)гет$,

$-(CH_2)_{1-4}NHC(O)R^{10}$,

$-(CH_2)_{1-4}OCH_2CH(CO)CH_2OH$ и его циклические кетали

$-(CH_2)_{1-4}NR^9CH_2CH(OH)CH_2OH$,

$-(CH_2)_{1-4}OCH_2CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_{1-4}OCH_2CH_2S(O)CH_3$,

$-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-4}-ZH$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{10}$,

$-(CH_2)_{1-4}NR^9(CH_2)_{1-4}-ZH$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-4}OC(O)гет$,

$-(CH_2)_{0-3}CH(OH)R^{10}$, $-(CH_2)_{0-3}CH(OH)(CH_2)_{1-4}ZH$,

$-(CH_2)_{0-3}CH(OH)CH_2SCH_3$,

$-(CH_2)_{0-3}CH(OH)CH_2S(O)CH_3$,

$-(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{1-4}ZR^{11}$,

$-(CH_2)_{0-3}C(O)CH_2гал$, $-(CH_2)_{1-4}гал$, $-(CH_2)_{1-4}CN$,

$-(CH_2)_{0-3}C(O)OR^9$, $-OR^{12}$ или $-SR^{12}$;

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} -алкил,

R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкил,

R^{11} представляет собой водород, C_{1-4} -алканойл или гетероцикллилкарбонил,

R^{12} представляет собой C_{1-4} -алкил или $-(CH_2)_{0-4}$ -арил,

Z обозначает -O-, -S- или $-NR^9$ -,

гет - гетероциклический остаток,

гал - галоген и

n обозначает 0 или 1;

и соли этих соединений.

Применяемый здесь термин "низший" обозначает группы с числом атомов углерода 1-7, предпочтительно, 1-4. Алкил-, алкокси- и алкилтио-группы, а также алкильные группы как компоненты алканойльных групп могут быть неразветвленными либо разветвленными. Примерами таких алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор- и третбутил. Галоген обозначает фтор, хлор, бром и йод, причем хлор - предпочтителен. В качестве заместителей арильных остатков следует называть фенил и замещенные фенильные остатки, причем заместителями могут быть, прежде всего, галоген, низший алкил, низ-

ший алкокси, карбоксил и трифторметил. Примерами гетероциклических остатков являются замещенные, в частности, одно- либо двузамещенные, например, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном, арилом, арил-низшим алкилом, или незамещенные моно- либо бициклические 5-и 6-звенные гетероциклические остатки с кислородом, азотом или серой в качестве гетероатома, как 2- и 3-фурил, 2-, 4- и 5-пиримидинил, 2-, 3- и 4-пиридил и пиридил-N-оксид, 1,2- и 1,4-диазинил, морфолино, 2- и 3-тиенил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пирролил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, пуридил, хинолил, изохинолил и хиназолил. В качестве примеров солей можно назвать соли щелочных металлов, как соли натрия и калия, и соли щелочноземельных металлов, как соли кальция и магния.

Соединения приведенной выше формулы I представляют собой ингибиторы эндотелий-рецепторов. Поэтому они могут применяться для лечения заболеваний, связанных с повышенной активностью эндотелия, в первую очередь, сердечно-сосудистых, таких как гипертония, ишемия, спазмы сосудов и стенокардия.

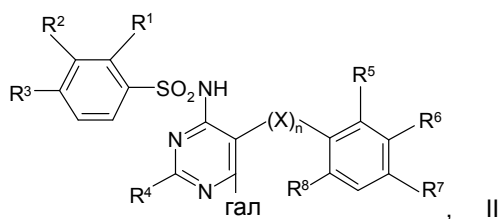
В предпочтительную группу соединений в формуле I входят такие соединения, где $n=1$, а X представляет собой -O-; далее, к названной группе относятся такие соединения, в которых R^6 обозначает низший алкокси, прежде всего, метокси; R^5 и R^7 обозначают водород и R^8 - галоген, предпочтительно, - хлор.

Предпочтительными заместителями R^1 и R^2 является водород, предпочтительным заместителем R^3 - низший алкил, в первую очередь, третбутил. Предпочтительными заместителями R^4 являются водород, 2-пиримидинил, 2- и 3-фурил, 2- и 3-тиенил, p-метоксифенил и, прежде всего, морфолино.

Предпочтительными заместителями Y являются -CHO, C_{1-4} -алкил, $-(CH_2)_{1-4}-Z^1-R^9$, $-(CH_2)_{1-4}NHC(O)R^{10}$, $-CH_2OCH_2CH(OH)CH_2OH$ и его циклические кетали, $-CH_2NR^9CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2OCH_2CH_2S(O)CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_{1-4}-ZH$, $-CH_2O(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{10}$, $-CH_2O(CH_2)_{1-4}OC(O)гет$, $-CH_2гал$, прежде всего, оксиметил, 2-окси-этоксиметил и 2,3-диоксипропоксиметил.

Соединения формулы I могут быть получены благодаря тому, что

а) соединение формулы



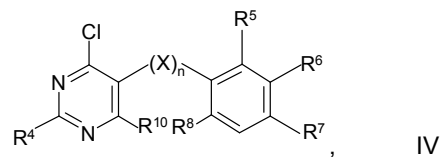
где X, n и R имеют указанное выше значение и гал является галогеном, преобразуют соединением формулы



где A представляет собой кислород или серу, а M является щелочным металлом, в соединение фор-

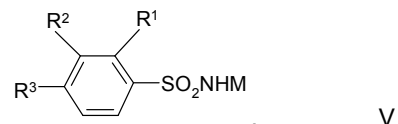
мулы I, в которой Y представляет собой остаток -OR¹² либо -SR¹²; или

б) соединение формулы



где R^4 - R^8 , R^{10} , X и n имеют указанные выше значения,

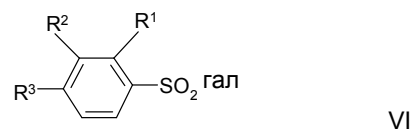
преобразуют соединением формулы



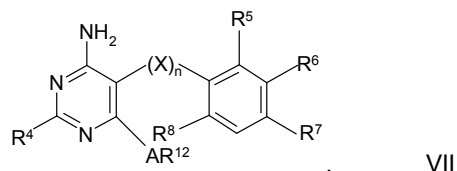
где M представляет собой катион,

в соединение формулы I, где Y является остатком R^{10} , а R^{1-8} , X и n имеют указанное выше значение, при определенных условиях полученное соединение формулы I, в которой Y и/или R^4 являются остатком CH_3 , путем окисления преобразуют в соединение формулы I, в которой Y и/или R^4 являются остатком CHO, и, при определенных условиях, остаток CHO преобразуют в другой, названный выше остаток Y и/или R^4 , или

в) осуществляют реакцию между соединением формулы



и соединением формулы



причем R^1 - R^9 , R^{12} , n, A и X имеют указанное выше значение, и, при определенных условиях, полученное соединение формулы I преобразуют в соль.

Реакцию между соединением формулы II и соединением формулы III осуществляют, предпочтительно, с применением составляющего основу соединения III (тио)спирта, т. е., например, в этаноле, если A является водородом, а R^{12} - этилом. Щелочной металл M представляет собой, предпочтительно, натрий. Реакцию целесообразно проводить при нагревании, например, до температуры 40-120°C.

Реакция между соединениями IV и VII и соединениями V, соответственно, VI может осуществляться с помощью известных методов, используемых при получении сульфонамидов, например, в инертном органическом растворителе, как диметилсульфоксид, предпочтительно, при нагревании

и в среде защитного газа, например, аргона. В соединениях формулы V катион представляет собой, предпочтительно, катион щелочного металла, как Na^+ или K^+ .

При реакции между соединением формулы VI и соединением формулы VII в этом последнем, при определенных условиях, имеющиеся в качестве заместителей R^4 - R^9 окси- и аминогруппы, предпочтительно, защищаются. Оксигруппы могут защищаться, например, силиловыми группами, такими как диметил-третбутилсилиловые группы, либо ацильными группами, как ацетил; аминогруппы могут защищаться третбутоксикарбонилем либо бензилоксикарбонилем. Эти защитные группы могут вводиться известным образом и, после реакции между соединениями VI и VII, снова удаляться.

Полученные описанным выше путем соединения формулы I, в которых Y и/или R^4 представляют собой остаток CH_3 , например, метил, благодаря модификации заместителей могут преобразовываться в другие соединения формулы I. Так, представляющая заместитель Y и/или R^4 группа CH_3 посредством окисления может преобразовываться в группу CHO . Окисление может проводиться известным образом, например, двуокисью селена. В полученном таким путем соединении формильная группа может быть восстановлена в оксиметилую группу. Такое восстановление может проводиться известным образом, например, с помощью восстановителей, как NaBH_4 . Оксиметилловая (соответственно - алкильная) группа путем обработки галогенирующим средством, как $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$, может преобразовываться в галогенметилловую (соответственно - алкильную) группу, из которых с помощью реакции со спиртами или аминоспиртами получают соединения формулы I, в которых Y представляет собой остаток $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{ZR}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ и его циклические кетали $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{ZH}$. В полученных таким путем соединениях формулы I содержащиеся в Y окси- или аминогруппы могут этерифицироваться, в результате чего получают соединения формулы I, в которых Y представляет собой один из указанных выше остатков, в которых остаток R^{11} содержится при значении C_{1-4} -алканойл или гетероциклкарбонил.

С другой стороны, формильная группа с помощью реакции Гриньяра алкилмагниевыми галогенидами может быть преобразована в соединение формулы I, в которой Y является остатком $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{11}$. Формильная группа может далее вступать в реакцию с соединениями Гриньяра формулы $\text{Br-Mg}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-Z-H}$, в которых OH- и SH-группы представлены в защищенной форме (например, в качестве бензильного эфира), с целью получения (после отщепления OH- и SH-защитных групп) соединений формулы I с $\text{Y}=-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-Z-H}$. С помощью реакции между соединением формулы I и диметилсульфидом/Li могут быть получены соединения формулы I с $\text{Y}=-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{SCH}_3$, которые посредством окисле-

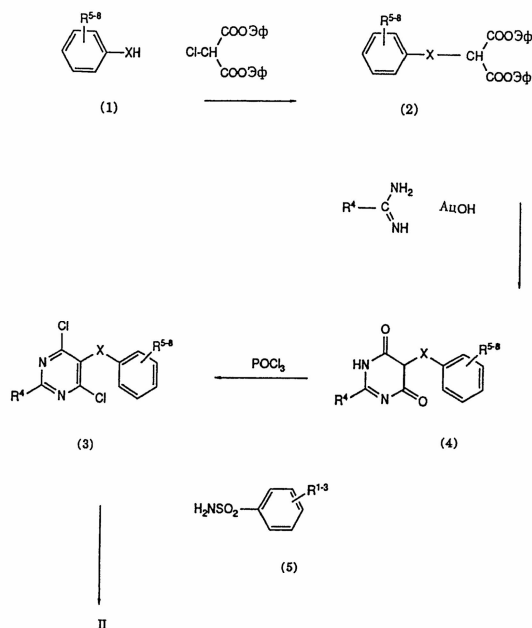
ния NaJO_4 могут преобразовываться в соединения формулы I с $\text{Y}=-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$.

Соединения формулы I с $\text{Y}=-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ или $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-Z-R}^{11}$ могут быть получены посредством окисления соответствующих соединений, в которых Y представляет собой остаток $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{10}$ или $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-ZR}^{11}$, причем OH- или SH-группы ZR^{11} в ходе реакции, предпочтительно, защищаются, например, в качестве бензильного эфира. В качестве средства окисления в названной реакции может использоваться, например, CrO_3 /пиридин.

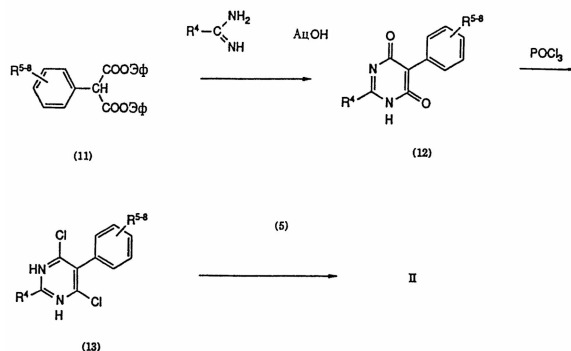
Все перечисленные реакции могут осуществляться по известной методике. И, наконец, соединения формулы I могут известным образом преобразовываться в соли, например, соли щелочных металлов, как соли натрия и калия.

Используемые в качестве исходного материала соединения, если они известны или если их получение описывается ниже, могут быть получены аналогично известным, соответственно описанным ниже методам.

Соединения формулы II, в которых $n=1$, могут быть получены согласно нижеследующей схеме:

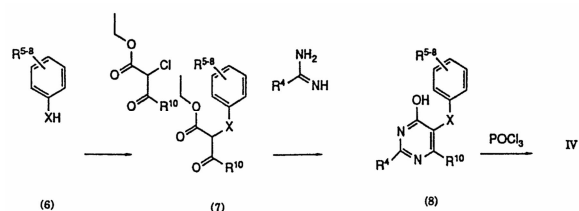


Путем алкилирования фенола (1) сложным диэтиловым эфиром хлормалоновой кислоты получают соединение (2), из которого путем конденсации формамидинацетатом или каким-либо гомологичным соединением, как ацетамидинацетат, получают пиримидиндионпроизводное (3). Из этого последнего с помощью фосфорорсидхлорида получают дихлорсоединение (4), из которого с помощью реакции обмена со стехиометрическим количеством соединения (5) получают соединение II с $n=1$. Соединения формулы II, в которых $n=0$, могут быть получены согласно следующей схеме:



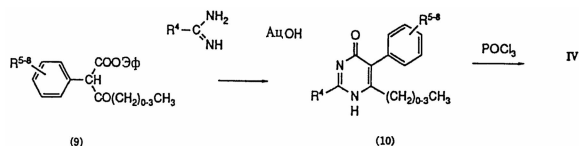
Все эти реакции являются стандартными и могут осуществляться при обычных для таких реакций условиях, известных каждому специалисту.

Соединения формулы IV с $n=1$ могут быть получены следующим образом:



Фенол либо тиофенол формулы (6) в присутствии натрия в соответствующем растворителе, например, толуоле, может преобразовываться сложным этиловым эфиром 2-хлорацетуксусной кислоты в соединение формулы (7), из которого посредством конденсации амидином $R^4C(NH)NH_2$ может быть получено окси-пиримидинпроизводное (8), соответственно, его таутомер-NH-CO-. В результате обмена оксигруппы на хлор с помощью $POCl_3$ получают соединение IV.

Соединения формулы IV, в которых $n=0$, могут быть получены исходя из соединений формулы (9)



Тормозящее действие соединений формулы I на эндотелиальные рецепторы может быть проиллюстрировано описанными ниже экспериментами, проводившимися по следующей схеме.

I. Торможение эндотелиального связывания на плацентамембранах человека (ср. Life Sci 44:1429 (1989)).

Мембрану человека гомогенизируют в 5 mM трис-буферного раствора, pH 7,4, содержащего 1 mM $MgCl_2$ и 200 mM сахара. Гомогенизат обрабатывают на центрифуге с центробежным ускорением 3000 g в течение 15 минут при 4°C, остаток, содержащий фракцию мембранной плазмы, центрифугируют с центробежным ускорением 72000 g в течение 30 мин и осадок вымывают 75 mM трис-буферного раствора pH 7,4, содержащего 25 mM $MgCl_2$. Затем получаемый из каждых 10 г оригинальной ткани осадок суспендируют в 1 мл 75 mM трис-буферного раствора, pH 7,4, содержащего

25 mM $MgCl_2$ и 250 mM сахара, и замораживают в 1 мл аликвоты при температуре -20°C.

Для теста на связывание замороженные мембранные препараты оттаивают и после центрифугирования с центробежным ускорением 25000 g в течение 10 мин при 20°C в тестовом буферном растворе (50 mM трис-буферного раствора, pH 7,4, содержащего 25 mM $MnCl_2$, 1 mM ЭДТУ и 0,5% сыворотки крови крупного рогатого скота) снова суспендируют. 100 мкл этой суспензии, содержащей 70 мг протеина, инкубируют 50 мкл ^{125}I -эндотелия (удельная активность 2200 Ки/ммоль) в тестовом буферном растворе (25000 импульс/мин, конечная концентрация 20 pM) и 100 мкл тестового буферного раствора, содержащего испытуемое соединение в различных концентрациях. Инкубирование осуществляют в течение 2 ч при 20°C или в течение 24 ч при 4°C. Разделение свободных и мембраносвязанных радиолигандов производят посредством фильтрации через фильтры из стекловолокна.

II. Торможение индуцированных эндотелием сокращений на изолированных аортальных кольцах крысы.

Из аорты грудной клетки взрослых крыс Вистар-Киото вырезаются кольца длиной 5 мм. Эндотелий удаляли легким растиранием внутренней поверхности. Каждое кольцо погружали при 37°C в изолированную ванну с 10 мл раствора Кребса-Гензельта при одновременной обработке газом, содержащим 95% O_2 и 5% CO_2 . Изометрическое напряжение колец измерялось. Растяжением с нагрузкой в 3 г кольцам придавалось предварительное напряжение. После инкубирования в течение 10 мин с помощью испытуемого соединения или связующего добавляли кумулятивные дозы эндотелия-1. Активность испытуемого соединения определялась по соотношению доз, т. е. по обусловленному 100 мкМ испытуемого соединения смещению вправо (смещение в сторону больших показателей) EC_{50} эндотелия, причем EC_{50} обозначает концентрацию эндотелия, необходимую для половины максимального сокращения. Чем выше это соотношение доз, тем эффективнее испытуемое соединение тормозит биологическое действие эндотелия-1. EC_{50} эндотелия при отсутствии испытуемого соединения составляет 0,3 нМ.

III. Тормозящее действие на сужение сосудов у крысы.

Крыс анестезировали тиобутарбиталем натрия (100 мг/кг перорально). Через феморальную (бедренную) артерию вводили катетер для измерения системного артериального давления крови, а через феморальную вену вводили еще один катетер в нижнюю полую вену для инъекции испытуемого соединения. На артерию левой почки накладывали зонд, который соединяли с измерительным прибором Допплера. Зажимом в течение 45 мин артерии левой почки на выходе вызывали ренальную ишемию. За 10 минут до появления ишемии внутриаартериально (в. а.) дозами 5 мг/кг или внутривенно (в. в.) дозами 10 мг/кг вводили испытуемые соединения. В контрольных опытах ренальное кровоснабжение уменьшалось, по сравнению с предишемическим показателем, на 43±4%.

В таблице приведено выявленное в эксперименте I тормозящее действие соединений формулы I под сокращением IC_{50} , что означает концентрацию [мкМ], необходимую для 50%-ного удельного связывания ^{125}I -эндотелия.

Таблица

Соединение из примера	IC_{50} [мкМ]
3	0,130
5	0,035
10	0,184
13	0,182

Соединения формулы I, благодаря их способности подавлять связывание эндотелия, могут применяться в качестве препаратов для лечения заболеваний, вызываемых процессами, связанными с повышенным сужением сосудов. Примерами таких заболеваний являются высокое кровяное давление, коронарные болезни, сердечная недостаточность, ренальная и миокардиальная ишемия, почечная недостаточность, диализ, церебральная ишемия, инфаркт головного мозга, мигрени, субарахноидальное кровоизлияние, болезнь Рейно, пульмональное высокое давление. Названные соединения могут применяться также при атеросклерозе для предотвращения рестеноза после искусственной дилатации сосудов, при воспалениях, язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозных язвах, Грам-отрицательном сепсисе, шоках, воспалении почек, почечных коликах, глаукоме, астме, при лечении и профилактике диабетических осложнений и осложнений при приеме циклоспорина, равно как и при заболеваниях, вызываемых повышением эндотелиальной активности.

Соединения формулы I могут применяться для орального, ректального, парентерального введения, например, для внутривенных, внутримышечных, подкожных, трансдермальных инъекций или инъекций внутри ликворного пространства; или для подкожного введения или в качестве офтальмологических препаратов, или же в виде аэрозолей. Препараты могут применяться, например, в виде капсул, таблеток, вводимых орально суспензий или растворов, суппозиториях, инъекционных растворов, глазных капель, мазей или аэрозольных растворов.

Предпочтительной формой применения являются внутривенные, внутримышечные инъекции и введение оральным путем. Дозировка эффективных количеств соединений формулы I зависит от специфики биологически активного вещества, возраста и потребностей пациента, равно как и от способа применения. Как правило, ежедневная дозировка определяется из расчета 0,1-100 мг/кг веса тела. Препараты, содержащие соединения формулы I, могут содержать также инертные или обладающие фармакодинамической активностью добавки. Таблетки или грануляты, например, могут содержать ряд связывающих веществ, наполнителей, носителей или разбавителей. Жидкие препараты могут изготавливаться, например, в виде стерильного, смешиваемого с водой раствора. Капсулы могут, наряду с биологически актив-

ным веществом, содержать в качестве добавок наполнитель либо загуститель. Кроме того, могут использоваться улучшающие вкус добавки, а также вещества, применяемые обычно в качестве консервантов, стабилизаторов, эмульгаторов и влагосохраняющих средств, далее, также соли для изменения осмотического давления, буферы и другие добавки.

Для получения упомянутых выше носителей и разбавителей могут применяться органические и неорганические вещества, например, желатин, молочный сахар, крахмал, стеарат магния, тальк, гуммиарабик, полиалкиленгликоли и т.п. Необходимым условием является то, чтобы все используемые при изготовлении препаратов вспомогательные вещества не были токсичными.

Нижеследующие примеры поясняют изобретение подробно. Применяемые в них сокращения означают следующее:

т. к.	точка кипения
т. пл.	точка плавления
МС	масс- спектр и
М	масса моля.

Пример 1.

10,7 г 4-[4-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-метил-пиримидин-2-ил]-морфолина и 21,6 г p-t-бутил-бензолсульфонамид-калия в 150 мл сухого диметилсульфоксида нагревали в среде аргона в течение 16 ч до 120°C. Затем диметилсульфоксид отгоняли, остаток распределяли между этилацетатом и 1N соляной кислоты, и органическую фазу вымывали нейтрализующим веществом. Органическую фазу сушили, раствор выпаривали и остаток перекристаллизовывали из дихлорметана/этанола. В результате получили 14,7 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-метил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида, т. пл. 154°C, МС:М=546.

Исходный материал получали следующим образом:

а) В раствор, содержащий 17,1 г 2-хлор-5-метоксифенола в толуоле, добавляли 2,8 г натрия. Реакционную смесь перемешивали при температуре 110°C в среде аргона в течение 3 часов, после чего обрабатывали раствором из 19,57 г сложного этилового эфира 2-хлор-ацетуксусной кислоты в толуоле. Реакционную смесь продолжали перемешивать еще в течение 3 часов при 110°C и распределяли между уксусной кислотой/водой 20% и толуолом. Органическую фазу сушили и раствор отгоняли. Остаток очищали над силикагелем дихлорметаном. В результате получили 18,2 г сложного этилового эфира (RS)-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-ацетуксусной кислоты в виде масла желтого цвета. МС:М=286;

б) В раствор натрийметилата, содержащего 10 мл метанола и 0,19 г натрия, добавили 0,8 г морфолиноформамидингидробромида и 1 г сложного эфира (RS)-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-ацетуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре 80°C, установили на pH 6 и концентрировали. Остаток распределяли между хлороформом и водой. После сушки и выпаривания растворителя остаток кристаллизовали из этанола/дихлорметана. В результате были получены 0,45 г 5-(2-хлоро-5-метокси-феноксид)-6-метил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил-бензолсульфонамида.

си)-6-метил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ола, т. пл. 252°C, МС:М=351;

в) 1,72 г 5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-метил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ола обрабатывали 3,3 мл POCl_3 . Реакционную смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 2 часов, после чего избыточный реагент отгоняли. Остаток обрабатывали хлороформом и вымывали водой, 1Н NaOH. Органическую фазу сушили, концентрировали, и остаток перекристаллизовывали из простого эфира. В результате были получены 1,48 г 4-[4-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-метил-пиримидин-2-ил]-морфолина, т. пл. 134°C, МС:М=369.

Пример 2.

14,6 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-метил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 15,9 г двуокиси селена в 500 мл диоксана перемешивали в автоклаве при температуре 170°C в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между хлороформом и водой. Органическую фазу сушили, растворитель выпаривали и остаток перекристаллизовывали из дихлорметана/этанола. В результате были получены 10,3 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-формил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида, т. пл. 235-236°C, МС:М=561.

Пример 3.

7 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-формил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида в 300 мл этанола обрабатывали 0,9 г натрийборгидрида. Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение часа. Затем этанол отгоняли, а остаток распределяли между хлороформом и 1Н NaCl. Органическую фазу вымывали водой и сушили, растворитель выпаривали, и остаток хроматографировали дихлорметаном над силикагелем. После перекристаллизации из дихлорметана/этанола получили 4,6 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-оксиметил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида, т. пл. 103°C, МС:М=536.

Пример 4.

4,57 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-оксиметил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида в 50 мл POCl_3 перемешивали с 2,03 г PCl_5 в течение двух часов при температуре 20°C. Затем POCl_3 отгоняли, а остаток распределяли между уксусным эфиром и водой 1Н NaOH. Органическую фазу вымывали водой, сушили, и растворитель выпаривали. Остаток хроматографировали над силикагелем дихлорметаном и хлороформом, после чего перекристаллизовывали из дихлорметана/этанола. В результате получили 3,01 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-хлорометил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида, т. пл. 170°C, МС:М=581.

Пример 5.

В раствор натрийгликоля, содержащий 2,5 г этиленгликоля и 0,12 г натрия, добавляли 1 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-хлорометил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида. Реакционную смесь пере-

мешивали в среде аргона в течение 72 часов при температуре 80°C. Затем отгоняли этиленгликоль, а остаток распределяли между этилацетатом и 1Н соляной кислоты. Органическую фазу вымывали водой, сушили над сульфатом натрия, а растворитель отгоняли. Остаток хроматографировали над силикагелем простым эфиром. В результате получили 0,85 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-окси-этоксиметил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида, т. пл. 162-164°C, МС:М=606.

Пример 6.

Аналогично тому, как это описано в примере 1, из 4-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-метил-пиримидина получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. Т. пл. 191°C, МС:(М-Cl)=426.

Исходный материал получали следующим образом:

Аналогично примеру 1, абзац а) из сложного этилового эфира (RS)-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-ацетуксусной кислоты и формамидаацетата получили 5-[2-хлоро-5-метокси-фенокси]-6-метил-пиримидин-4-ол в виде воска, МС:М=266, который обрабатывали аналогично примеру 1, абзац б) POCl_3 .

Пример 7.

Аналогично тому, как это описано в примере 2, полученное в примере 6 соединение преобразовывали в 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-формил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. Т. пл. 99-101°C, МС:М=475.

Пример 8.

Аналогично тому, как это описано в примере 3, из полученного в примере 7 соединения получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-окси-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, т. пл. 188°C, МС:М=477.

Пример 9.

Аналогично тому, как это описано в примере 4, из полученного в примере 8 соединения, получили 4-третбутил-N-[6-хлорометил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. Т. пл. 170°C, МС:(М-СГ)=460.

Пример 10.

Аналогично тому, как это описано в примере 5, из 4-третбутил-N-[6-хлорометил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-окси-этокс-метил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. Т. пл. 80°C, МС: (М+Н)⁺=522.

Пример 11.

100 мг 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-окси-этокс-метил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида этерифицировали 3-тиофенкарбоновой кислотой при следующих условиях: сначала растворили 100 мг сульфонамида, 175 мг N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид-гидрохлорида, 150 мг триэтиламина и 5 мг диметиламинопиридина в 10 мл дихлорметана, и раствор выдерживали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем выпаривали до сухого состояния. Остаток обрабатывали толуолом и распределяли между уксусным эфиром и 1 Н HCl, после чего вымывали водой и выделяли по обычной методике. Соединение

очищали над силикагелем хлороформом в качестве подвижной фазы. В результате получили 90 мг 2-[6-(4-третбутил-фенилсульфонамино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил]-пиримидин-4-ил-метокси-сложного этилового эфира тиафен-3-карбоновой кислоты в виде аморфного порошка, МС:М=716.

Пример 12.

Аналогично тому, как это описано в примере 5, из 200 мг 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-хлорметил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и (RS)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол-Na получили (RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметоксиметил)-2-морфолин-4-ил]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида. Т. пл. 155-156°C, МС:М=676.

Пример 13.

В раствор, содержащий 100 мг полученного в примере 12 соединения в 2 мл диоксана, добавляли 1,5 мл 1Н НСl, и в течение 15 минут смесь нагревали до 80°C. После выпаривания остаток хроматографировали над силикагелем с помощью простого эфира в качестве подвижной фазы и получили 85 мг (RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,3-диокси-пропоксиметил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида в виде пены МС:(М+Н)⁺=637.

Пример 14.

Путем реакции обмена между 4-третбутил-N-[6-хлорметил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамидом и этаноламином получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-окси-этиламинметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

Пример 15.

Путем реакции обмена между 4-третбутил-N-[6-хлорметил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамидом и пропандиолом-Na получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(3-окси-пропоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС:М-(Cl⁻ + НС(О)CH₂CH₂ОН)=436.

Пример 16.

Путем реакции обмена между 4-третбутил-N-[6-(хлорметил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамидом и 1-аминопропандиолом получили (RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,3-диоксипропил-аминометил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС:(М+Н)⁺=551.

Пример 17.

Аналогично тому, как это описано в примере 12, из 4-третбутил-N-[6-хлорметил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получили (RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС:(М+Н)⁺=592.

Пример 18.

Аналогично тому, как это описано в примере 13, из (RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получили (RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,3-диокси-пропоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС:М=551.

Пример 19.

Путем реакции обмена между 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-окси-этоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамидом и никотиновой кислотой получили сложный 2-[6-(4-третбутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илметокси]-этиловый эфир пиридин-3-ил-уксусной кислоты. МС:М=626.

Пример 20.

Путем реакции обмена между 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-окси-этоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамидом и изоникотиновой кислотой получили сложный 2-[6-(4-третбутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илметокси]-этиловый эфир пиридин-4-ил-уксусной кислоты.

Пример 21.

Путем реакции обмена между 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-окси-этоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамидом и 3-фуранкарбоновой кислотой получили сложный 2-[6-(4-третбутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илметокси]-этиловый эфир фуран-3-карбоновой кислоты. МС:(М+Н)⁺=618.

Пример 22.

Путем реакции обмена между 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-оксиэтоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамидом и 3-тиофенкарбоновой кислотой получили сложный 2-[6-(4-третбутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илметокси]-этиловый эфир тиафен-3-карбоновой кислоты. МС:М=631.

Пример 23.

а) Аналогично тому, как это описано в примере 1, путем реакции обмена между сложным этиловым эфиром 2,6-дихлоро-5-фенокси-пиримидин-4-карбоновой кислоты и р-третбутил-бензолсульфонамид-калийной солью получают сложный этиловый эфир 6-(4-третбутил-фенилсульфониламино)-2-хлоро-5-фенокси-пиримидин-3-карбоновой кислоты. МС:(М+Н)⁺=490;

б) Требуемый в качестве исходного соединения дихлорид получают следующим образом: 130 мг сложного этилового эфира 2,6-диокси-5-фенокси-1,2,3,6-тетрагидро-пиримидин-4-карбоновой кислоты растворяют в 7,6 мл POCl₃, обрабатывают 7,6 мг PCl₅, и желтый раствор в течение 17 часов нагревают с обратным холодильником. POCl₃, удаляют в водоструйном вакууме, остаток распределяют между водой и уксусным эфиром. После обычной обработки органической фазы остаток хроматографируют на силикагеле (растворители: CH₂Cl₂/простой эфир:6/1). В результате получают 44 мг сложного этилового эфира 2,6-дихлоро-5-фенокси-пиримидин-4-карбоновой кислоты в виде масла. МС:М=312;

в) Требуемое в качестве исходного соединения получают следующим образом: 1,8 г 2,6-диокси-5-фенокси-1,2,3,6-тетрагидро-пиримидин-4-карбоновой кислоты (получение описывается в кн.: Химические гетероциклические соединения, 1974. - С. 1527) эмульгируют в 65 мл этанола, затем добавляют 0,92 мл концентрированной H₂SO₄ и 0,92 мл SOCl₂ и смесь в течение 12 часов нагре-

вают с обратным холодильником. Затем концентрируют с помощью ротационного испарителя и отфильтровывают на нутче выпавший твердый осадок, который хроматографируют на силикагеле (растворители: CH_2Cl_2 /простой эфир:3/1). В результате получают 520 мг сложного этилового эфира 2,6-диоксо-5-фенокси-1,2,3,6-тетрагидро-пиримидин-4-карбоновой кислоты в виде твердого вещества. МС:М=276.

Пример 24.

В раствор, содержащий 69 мг Na в 5,0 мл абс. этанола, добавляли 526 мг 4-третбутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-(пиримидин-2-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида. Раствор кипятили при перемешивании в течение 4 часов с использованием нагрева с обратным холодильником. После выпаривания растворителя при пониженном давлении остаток распределяли между уксусным эфиром и 1М-водной винной кислоты, органическую фазу сушили и выпаривали, после чего остаток перекристаллизовывали из спирта. В результате получили 4-третбутил-N-[6-этокси-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид в виде белых кристаллов. Т. пл. 140-141°C.

4-третбутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-пиримидин-2-ил]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид получали, исходя из пиримидин-2-карбоксамидин-гидрохлорида через рац-5-(2-метокси-фенокси)-2-пиримидин-2-ил-тетрагидро-пиримидин-4,6-дион и 4,6-дихлор-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин.

Пример 25.

Аналогично тому, как это описано в примере 24, из 4-третбутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-(пиримидин-2-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и метилата натрия в метаноле получили 4-третбутил-N-[6-метокси-5-(2-метокси-фенокси)-2-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид в виде твердого вещества.

Пример 26.

Аналогично тому, как это описано в примере 1, из 4-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-метил-2,2'-бипиримидинила получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-метил-2,2'-бипиримидинил-4-ил]-бензолсульфонамид, т. пл. 122°C, МС:(М-Cl)=504.

Исходный материал получили следующим образом:

а) Аналогично тому, как это описано в примере 1б), из 2-пиримидиноамидин-гидрохлорида получили 5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-метил-2,2'-бипиримидинил-4-ол. МС:М=344;

б) Аналогично тому, как это описано в примере 1в), из описанной выше субстанции получили 4-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-метил-2,2'-бипиримидинил, т. пл. 110°C, МС:М=363.

Пример 27.

Аналогично тому, как это описано в примере 12, получили (S)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксиметил]-2-морфолин-4-ил]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС:М=677.

Пример 28.

Аналогично тому, как это описано в примере 12, получили (R)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-

ил-метоксиметил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС:М=677.

Пример 29.

Аналогично тому, как это описано в примере 13, из полученного в примере 28 соединения получили (S)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-4-метокси-фенокси)-6-(2,3-диоксипропоксиметил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС:М=637.

Пример 30.

Аналогично тому, как это описано в примере 13, из полученного в примере 28 соединения получили (R)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,3-диокси-пропоксиметил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС:М=637.

Пример 31.

Аналогично тому, как это описано в примере 17, из 4-третбутил-N-[6-хлорметил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 2,3-О-изопропилиден-L-треита получили (4S,5S)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(5-оксиметил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксиметил]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС:М=622.

Пример 32.

Аналогично тому, как это описано в примере 18, из полученного в примере 31 соединения получили (2S,3S)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,3,4-триоксипропоксиметил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. Т. пл. 192°C, МС:М=582.

Пример 33.

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из полученного в примере 26 соединения получили 6-(4-третбутил-фенилсульфонамино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидинил-4-карбоксальдегид, т. пл. 211°C.

Пример 34.

Аналогично тому, как это описано в примере 3, из полученного в примере 33 альдегида получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-оксиметил-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, МС:М=556.

Пример 35.

Аналогично тому, как это описано в примере 4, из полученного в примере 34 спирта получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-хлоро-метил-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС:М=574.

Пример 36.

Аналогично тому, как это описано в примере 5, из полученного в примере 35 вещества получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-оксизетоксиметил)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, МС:(МН)=598.

Пример 37.

Аналогично тому, как это описано в примере 25, из 4-третбутил-N-[6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензенесульффонамида и метилата натрия в метаноле получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, т. пл. 174°C, МС:М-(SO_2 +Cl)=392.

Пример 38.

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из полученного в примере 37 соединения получи-

ли 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-формил-6-метоксипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, т. пл. 163°C, МС:(М-Н)=503.

Пример 39.

Аналогично тому, как это описано в примере 3, из полученного в примере 38 соединения получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-оксиметил-6-метокси-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, т. пл. 167°C, МС:М+Н⁺=508.

Пример 40.

Аналогично тому, как это описано в примере 4, из полученного в примере 39 соединения получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-хлорометил-6-метокси-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, т. пл. 165°C, МС:М=526.

Пример 41.

Аналогично тому, как это описано в примере 5, из полученного в примере 40 соединения получили 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2-окси-этоксиметил-6-метокси-пиримидин-4-ил)-бензолсульфонамид, т. пл. 150°C, МС:М=552.

Пример 42.

Аналогично тому, как это описано в примере 27, из полученного в примере 40 соединения получили (RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2,3-диметил-1,3-диоксолан-4-илметокси-метил)-6-метокси-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонинамид, т. пл. 162°C, МС:М=622.

Пример 43.

Аналогично тому, как это описано в примере 29, из полученного в примере 42 соединения получили (RS)-4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2,3-окси-пропокси-метил)-6-метокси-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, т. пл. 81°C, МС:М=582.

Пример 44.

Раствор, содержащий 100 мг полученного в примере 40 соединения в 20 мл NH₃-диоксана, нагревали в толстостенной колбе для работ под давлением в течение 16 часов до 80°C. После выпаривания остаток хроматографировали над силикагелем хлороформом/метанолом, в результате получили 30 мг 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-аминометил-6-метокси-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида, МС:М=507.

Пример 45.

Аналогично тому, как это описано в примере 24, из N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-метил-6-хлоро-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 2-метоксиэтанолата натрия получили N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-метокси-этокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид, т. пл. 128°C, МС:М-(SO₂+Cl)=424.

Пример 46.

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из полученного в примере 45 соединения получили N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-формил-6-(2-метокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид, МС:М-(SO₂+Cl)=438.

Пример 47.

Аналогично тому, как это описано в примере 3, из полученного в примере 46 соединения получили N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-оксиметил-6-(2-метокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид, МС:М-(SO₂+Cl)=440.

Пример 48.

Аналогично тому, как это описано в примере 4, из полученного в примере 47 соединения получили N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-хлорометил-6-(2-метокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид, МС:М-(SO₂+Cl)=458.

Пример 49.

Аналогично тому, как это описано в примере 41, из полученного в примере 48 соединения получили N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2-окси-этоксиметил)-6-(2-метокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид, МС:М=584.

Пример 50.

Аналогично тому, как это описано в примере 25, из 4-третбутил-N-[6-(2-хлоро-5-метокси-фенилсульфонил)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получили 4-третбутил-N-[6-метокси-5-(2-метокси-фенилсульфонил)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, МС:М=474.

Исходный материал получали следующим образом:

а) В раствор, содержащий 2,2 мл 2-метокситиофенола в 30 мл этанола, добавляли 1 г КОН. Реакционную смесь подвергли при комнатной температуре взаимодействию с раствором сложного диметилового эфира хлормалоновой кислоты в 5 мл этанола, продолжая перемешивать еще в течение часа, после чего выпаривали. Остаток распределяли между простым эфиром и водой. Органическую фазу сушили, концентрировали, и остаток очищали над силикагелем хлористым метиленом. В результате получили 3,6 г сложного диметилового эфира (2-метокси-фенилсульфонил)-малоновой кислоты, МС:М=270;

б) Аналогично тому, как это описано в примере 16 из полученного в примере 50а вещества и ацетамидин-гидрохлорида получили 6-окси-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2-метил-3,4-дигидро-пиримидин-4-он, т. пл. 290°C, МС:М=264;

в) Аналогично тому, как это описано в примере 1в, из полученного в примере 50б вещества получили 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2-метил-пиримидин, т. пл. 140°C, МС:М=301;

г) Аналогично тому, как это описано в примере 1, из полученного в примере 50в вещества получили 4-третбутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, т. пл. 155°C.

Пример 51.

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из полученного в примере 50 вещества получили 4-третбутил-N-[2-формил-6-метокси-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, МС:М=487.

Пример 52.

Аналогично тому, как это описано в примере 3, из полученного в примере 51 вещества получили 4-третбутил-N-[2-оксиметил-6-метокси-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, т. пл. 152°C, МС:М=490.

Пример 53.

В раствор фенолята натрия, содержащего 0,024 г фенола и 0,06 г NaOH в 2 мл ацетона и 1 мл воды, добавляли 0,145 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-хлоро-метил-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида.

да (пример 4) в 3 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали в среде аргона в течение 48 часов при температуре 80°C. После этого ацетон отгоняли, а остаток распределяли между хлороформом и водой. Хлороформ-фазу вымывали водой, сушили над сульфатом натрия и растворитель отгоняли. Остаток хроматографировали над силикагелем с помощью хлороформа. В результате получили 0,07 г 4-третбутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-6-феноксиметил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида, МС:М=639.

Пример 54.

Аналогично тому, как это описано в примере 53, из 4-бифенолята натрия получили N-[6-бифенил-4-илоксиметил-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил]-4-третбутил-бензолсульфонамид, МС:М=715.

Пример 55.

Аналогично тому, как это описано в примере 26, получили 305 мг N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-метокси-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида из 520 мг N-[6-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 270 мг метилата натрия в абс. MeOH. Т. пл. 176°C (из этанола).

Пример 56.

Другими примерами соединений, полученных согласно изобретению, являются следующие:

4-метокси-N-[6-метокси-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксопропил)-бензолсульфонамид;

сложный 2-[4-[6-метокси-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил-сульфамоил]фенокси]-этиловый эфир уксусной кислоты;

4-(2-окси-этокси)-N-[6-метокси-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид;

N-[6-метокси-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамид;

N-[6-метокси-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-4-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонамид;

4-метокси-N-[6-метокси-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-3-(2-оксоэтил)-бензолсульфонамид;

сложный этиловый эфир [2-метокси-5-[6-метокси-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил-сульфамоил]фенокси]-уксусной кислоты;

4-третбутил-N-[6-метокси-5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид;

4-третбутил-(6-метокси-5-нафталин-2-илокси-2,2'-бипиримидин-4-ил)-бензолсульфонамид.

Пример А.

Таблетки, содержащие следующие ингредиенты, могут изготавливаться обычным путем:

Ингредиенты	На одну таблетку
Соединения формулы I	10,0-100,0 мг
Лактоза	125,0 мг
Кукурузный крахмал	75,0 мг
Тальк	4,0 мг
Стеарат магния	1,0 мг.

Пример Б.

Капсулы, содержащие следующие ингредиенты, могут изготавливаться обычным путем:

Ингредиенты	На одну капсулу
Соединения формулы I	25,0 мг
Лактоза	150,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Тальк	5,0 мг.

Пример В. Инъекционные растворы могут иметь следующий состав:

Соединение формулы I	3,0 мг
Желатин	150,0 мг
Фенол	4,7 мг
Вода для инъекционных растворов	ad 1,0 мл.

Пример Г.

В 3,5 мл миглиоля 812 и 0,08 г бензилового спирта суспендируют 500 мг соединения формулы I. Полученную суспензию помещают в баллончик с дозирующим клапаном. Через этот клапан в баллончик подают под давлением 5,0 г фреона 12. В результате встряхивания фреон растворяется в смеси миглиоля и бензилового спирта. Этот аэрозольный баллончик содержит, приблизительно, 100 одинарных доз, которые могут использоваться по отдельности.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
