



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **40578** (13) **C2**

(51) 7 C07D239/46, C07D239/69,
A61K31/505

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СУЛЬФОНІЛАМІНОПІРИМІДИНИ І ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ НА ЇХ ОСНОВІ

(21) 94005281

(22) 27.06.1994

(24) 15.08.2001

(31) 1924/93

(32) 28.06.1993

(33) CH

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

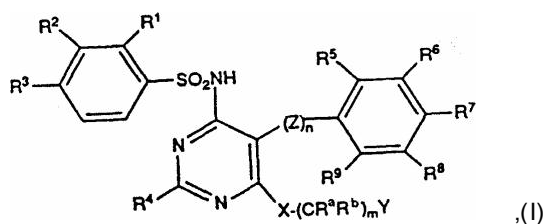
(72) Брой Волкер, DE, Буррі Каспар, CH, Кассал Жан-Марі, FR, Клозел Мартіне, FR, Хірт Джорж, FR, Леффлер Бернд-Міхайл, DE, Мюллер Марсел, CH, Найдхарт Вернер, DE, Рамуз Енрі, CH

(73) Ф.ХОФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, CH

(56) 1. EP-A-0526708, 10.02.93.

2. EP-A-0510526, 28.10.92.

(57) 1. Сульфониламинопиримидины формулы I:



где R^1 - R^3 независимо друг от друга обозначают водород, низший алкил, низший алкокси, низший алкилтио, низший алкенил, галоген, трифторметил, гидрокси-низший алкокси, галоген-низший алкокси, цикло-низший алкил, гидрокси-низший алкил, amino-низший алкил, amino-низший алкокси, алканоиламино-низший алкокси, алканоиламино-низший алкил, карбокси-низший алкокси, карбокси-низший алкил, низший алкоксикарбонил-низший алкил, низший алкоксикарбонил-низший алкокси, алканоилокси-низший алкокси, алканоилокси-низший алкил, алкоксикарбонил, карбокси, amino, моно- или ди-(низший алкил)амино, или радикал $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$, или $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}-$,

R^2 и R^3 вместе обозначают бутадиенил, метилendioкси, этилендиоокси или изопропилидендиоокси, R^4 обозначает водород, низший алкил, цикло-низший алкил, трифторметил, низший алкокси, низший алкинилокси, низший алкилтио, низший алкилтио-низший алкил, низший алкилтио-низший алкокси, гидрокси-низший алкил, гидрокси-низший алкокси, дигидрокси-низший алкокси, низший алкокси-низший алкил, гидрокси-низший алкокси-низший алкил, низший алкокси-низший алкокси,

ди-(низший алкокси)-алкокси, гидрокси-низший алкокси-низший алкокси, низший алкилсульфинил, низший алкилсульфинил-низший алкокси, низший алкилсульфонил, 2-метокси-3-гидроксипропокси, 2-гидрокси-3-фенилпропил, amino-низший алкил, низший алкиламино-низший алкил, ди-низший алкиламино-низший алкил, amino, низший алкиламино, ди-низший алкиламино, ариламино, арил, арилтио, арилокси, арил-низший алкил, арил-низший алкокси-низший алкил, арил-низший алкил-низший алкокси, гетероцикл, гетероцикл-низший алкил или гетероциклалкокси, R^5 - R^9 обозначают водород, галоген, трифторметил, низший алкил, низший алкокси, низший алкилтио, низший алкилсульфинил или низший алкилсульфонил,

R^6 вместе с R^5 или R^7 обозначают бутадиенил, метилendioкси, этилендиоокси или изопропилидендиоокси,

R^{10} обозначает низший алкил, цикло-низший алкил, гидрокси-низший алкил, карбокси-низший алкил, низший алкоксикарбонил-низший алкил, низший алканоилокси-низший алкил, арил, арил-низший алкил, арилкарбамоил-низший алкил, гетероцикл, гетероцикл-низший алкил или радикал

$(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{1-4}-$,

R^{11} обозначает водород или радикал R^{10} , R^{10} и R^{11} вместе со связанным с ними N-атомом обозначают 5-7-звенный гетероциклический радикал,

R^a и R^b независимо друг от друга обозначают водород, низший алкил, низший алкокси или низший алкилтио,

R^c и R^d независимо друг от друга обозначают водород, низший алкил или арил, или R^c и R^d вместе со связанным с ними N-атомом обозначают 5-7-звенный гетероциклический радикал,

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

Z обозначает $-O-$, $-S-$ или $-CH_2-$,

X обозначает $-O-$, $-S-$ или $-NH-$,

n обозначает 0 или 1, и

m обозначает 1, 2 или 3,

и применимые в фармацевтике соли указанных соединений.

2. Сульфониламинопиримидины по п.1, отличающиеся тем, что n равно 1 и Z представляет собой $-O-$.

эфир-пиридин-2-илметилловый эфир карбоновой кислоты,
 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-2-илметилловый эфир карбоновой кислоты,
 2-[6-(4-трет-бутил-бензолсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-2-илметилловый эфир карбоновой кислоты,
 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир фуран-3-илметилловый эфир карбоновой кислоты,
 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-3-илметилловый эфир карбоновой кислоты,
 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-2-илметилловый эфир карбоновой кислоты,
 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-4-илметилловый эфир карбоновой кислоты,
 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенилсульфонил)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-3-илметилловый эфир карбоновой кислоты,
 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенилсульфонил)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-3-илметилловый эфир карбоновой кислоты.

20. Сульфониламинопиримидины по п.1, **отличающиеся** тем, что p равно 1, Z обозначает -S-.

21. Сульфониламинопиримидины по п.20, **отличающиеся** тем, что они представляют собой 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенилсульфонил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенилсульфонил)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты, 2-[6-(4-трет-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенилсульфонил)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты.

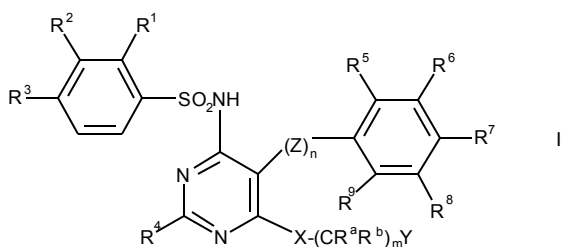
22. Сульфониламинопиримидины по любому из пп.1-21 для применения в качестве лечебных средств.

23. Сульфониламинопиримидины по любому из пп.1-21 для применения в качестве биологически активных веществ при изготовлении лекарственных препаратов для лечения заболеваний, связанных с активностью эндотелина, прежде всего заболеваний системы кровообращения, как гипертензия, ишемия, спазмы сосудов и стенокардия.

24. Фармацевтический препарат для лечения заболеваний, связанных с активностью эндотелина, содержащий активное начало, **отличающийся** тем, что в качестве активного начала он содержит сульфониламинопиримидины формулы I или их соли в эффективном количестве.

25. Фармацевтический препарат по п.24, **отличающийся** тем, что он дополнительно содержит обычные носители и вспомогательные вещества.

Настоящее изобретение относится к новым сульфониламинопиримидинам и их применению в качестве лекарственных препаратов. Изобретение относится прежде всего к новым сульфониламинопиримидинам формулы



где R^1 - R^3 независимо друг от друга обозначают водород, низший алкил, низший алкокси, низший алкилтио, низший алкенил, галоген, трифторметил, гидрокси-низший алкокси, галоген-низший алкокси, цикло-низший алкил, гидрокси-низший алкил, amino-низший алкил, amino-низший алкокси, алканоиламино-низший алкокси, алканоиламино-низший алкил, карбокси-низший алкокси, карбокси-низший алкил, низший алкоксикарбонил-низший алкил, низший алкоксикарбонил-низший алкокси, алканоилокси-низший алкокси, алканоилокси-низший алкил, алкоксикарбонил, карбокси,

амино, моно- либо ди-(низший алкил)амино или радикал $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$ либо $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}$;

R^2 и R^3 вместе обозначают бутадиенил, метилendiокси, этилендиокси либо изопропилидендиокси;

R^4 обозначает водород, низший алкил, цикло-низший алкил, трифторметил, низший алкокси, низший алкинилокси, низший алкилтио, низший алкилтио-низший алкил, низший алкилтио-низший алкокси, гидрокси-низший алкил, гидрокси-низший алкокси, дигидрокси-низший алкокси, низший алкокси-низший алкил, гидрокси-низший алкокси-низший алкил, низший алкокси-низший алкокси, ди-(низший алкокси)-алкокси, гидрокси-низший алкокси-низший алкокси, низший алкилсульфинил, низший алкилсульфинил-низший алкокси, низший алкилсульфонил, 2-метокси-3-гидроксипропокси, 2-гидрокси-3-фенилпропил, amino-низший алкил, низший алкиламино-низший алкил, ди-низший алкиламино-низший алкил, amino, низший алкиламино, ди-низший алкиламино, ариламино, арил, арилтио, арилокси, арил-низший алкил, арил-низший алкокси-низший алкил, арил-низший алкил-низший алкокси, гетероциклл, гетероциклл-низший алкил либо гетероцикллалкокси;

R^5 - R^8 независимо друг от друга обозначают водород, галоген, трифторметил, низший алкил,

низший алкокси, низший алкилтио, низший алкилсульфинил либо низший алкилсульфонил;

R^6 вместе с R^5 либо R^7 обозначает бутадие-нил, метилендиокси, этилендиокси либо изопропилидендиокси;

R^a и R^b независимо друг от друга обозначают водород, низший алкил, низший алкокси либо низший алкилтио;

R^c и R^d независимо друг от друга обозначают водород, низший алкил либо арил; или R^c и R^d вместе со связанным с ними N-атомом обозначают 5-7-звенный гетероциклический радикал;

Y обозначает радикал $-OC(O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$, $-OC(O)OR^{10}$ либо $-NHC(O)OR^{10}$;

R^{10} обозначает низший алкил, цикло-низший алкил, гидрокси-низший алкил, карбокси-низший алкил, низший алкоксикарбонил-низший алкил, низший алканоилокси-низший алкил, арил, арил-низший алкил, арилкарбамоил-низший алкил, гетероцикл, гетероцикл-низший алкил, или радикал $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{1-4}$;

R^{11} обозначает водород либо радикал R^{10} ;

R^{10} и R^{11} вместе со связанным ими N-атомом обозначает 5-7-звенный гетероциклический радикал;

Z обозначает $-O-$, $-S-$ либо $-CH_2-$;

X обозначает $-O-$, $-S-$ либо $-NH-$;

n обозначает 0 либо 1; и

m обозначает 1, 2 либо 3,

и применимые в фармацевтике соли названных соединений.

Применяемое здесь определение "низший" обозначает группы с числом C-атомов 1-7, предпочтительно 1-4. Алкильные группы, алкокси- и алкилтиогруппы, а также алкильные группы в качестве структурных фрагментов алканоильных групп могут быть неразветвленными либо разветвленными. Примерами таких алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор.- и трет.-бутил. Галоген обозначает фтор, хлор, бром и йод, причем хлор предпочтителен. Циклоалкильные радикалы содержат 3-8 C-атомов, как циклопропил, циклобутил, циклопентил либо циклогексил. Примерами арильных радикалов являются фенил и замещенные фенильные радикалы, причем в качестве заместителей рассматриваются прежде всего галоген, низший алкил, низший алкокси, низший алкилендиокси, карбокси и трифторметил. Среди гетероциклических радикалов можно назвать, например, радикалы моно- или бициклических, 5-, 6- и 7-звенных гетероциклов с кислородом, азотом либо серой в качестве гетероатома, как 2- и 3-фурил, 2-, 4- и 5-пиримидинил, 2-, 3- и 4-пиридинил и пиридинил-N-оксид, 1,2- и 1,4-дiazинил, морфолино, тиоморфолино, тиоморфолино-4,4-диоксид, 2,2-диметил-1,3-диоксоланил, 2- и 3-тиенил, изоксазол, оксазол, тиазол, имидазол, пирролил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, бензофуранил, бензотие-нил, индолил, пуринил, хинолил, изохинолил и хи-назолил, каковые радикалы могут быть замещены, например, 1 или 2 низший алкил- либо низший алкокси-группами или же атомами галогена.

Предпочтительными среди соединений формулы I являются такие, в которых n равно 1, а среди этих последних такие, в которых Z обозначает $-O-$. X представляет собой предпочтительно $-O-$.

Y представляет собой предпочтительно $-OC(O)NR^{10}R^{11}$. m обозначает предпочтительно 2. Предпочтительные радикалы R^1, R^3 - это водород, низший алкил, цикло-низший алкил, низший алкилтио, низший алкокси, низший алкенил, алканоилокси-низший алкокси, гидрокси-низший алкокси, низший алкокси-карбонил-низший алкокси, галоген-низший алкокси, ди-(низший алкил)амино, или же радикалы $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$ и $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}-$, в которых R^c и R^d вместе образуют пиперидиновый либо морфолиновый радикал. Предпочтительными далее являются такие соединения, в которых R^2 и R^3 вместе представляют собой метилендиокси.

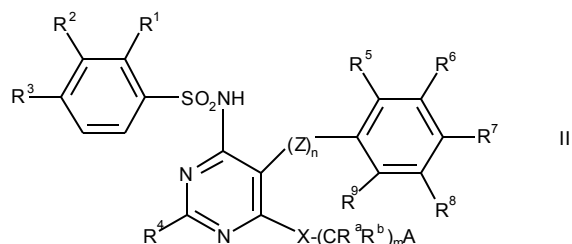
Предпочтительными радикалами R^4 являются водород, низший алкил, низший алкилтио, фенил-низший алкокси-низший алкил, цикло-низший алкил, низший алкокси-низший алкил; фенил, низший алкоксифенил, тиенил, пиримидинил и морфолино.

Предпочтительными радикалами R^5-R^9 являются водород, галоген и низший алкокси. Особенно предпочтительны соединения, где R^5 обозначает галоген, R^6, R^7 и R^9 обозначают водород и R^8 - низший алкокси. Предпочтительными радикалами R^{10} являются низший алкил, гидрокси-низший алкил, карбокси-низший алкил, низший алкоксикарбонил-низший алкил, низший алканоилокси-низший алкил, фенил, который может быть замещен галогеном, гидрокси, низшим алкилом, низшим алкокси, низший алкоксикарбонил, низший алканоилокси, трифторметилом либо метилендиокси; фенил-карбамоил-низший алкил, циклогексил; гетероциклические радикалы, как пиридинил, пиридинил-N-оксид, N-низший алкилпиридинил, тиенил, фурил, N-низший алкилпирролил, 1,4-дiazинил; пиколил, пиколил-N-оксид, фурилметил, хинолил, морфолино-карбонил, морфолино-карбонил-низший алкил и пирролидинокарбонил-низший алкил. R^{11} представляет собой предпочтительно водород.

Соединения приведенной выше формулы I представляют собой ингибиторы эндотелиальных рецепторов. Поэтому они могут использоваться для лечения заболеваний, связанных с активностью эндотелия, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний, как гипертония, ишемия, спазмы сосудов и стенокардия.

Изобретение касается поэтому применения соединений формулы I и их солей для лечения вышеупомянутых заболеваний, их применения в качестве биологически активных веществ для получения лекарственных средств, предназначенных для указанных целей, а также фармацевтических препаратов, содержащих соединения формулы I или их соли.

Соединения формулы I согласно изобретению могут быть получены в результате того, что соединение формулы



где R^1 - R^9 , R^a , R^b , X , Z , m и n имеют указанное выше значение, и A представляет собой гидроксид либо амина,

а) подвергают обменной реакции с изоцианатом формулы $R^{10}NCO$ либо карбамоилхлоридом формулы $(R^{10}R^{11})NCOCl$, где R^{10} и R^{11} имеют значение, указанное в пункте 1, или

б) подвергают обменной реакции сначала с фосгеном, а затем со спиртом формулы $R^{10}OH$; или с эфиром хлормуравьиной кислоты формулы $R^{10}OC(O)Cl$, и при необходимости модифицируют имеющиеся в полученном таким путем соединении формулы I заместители.

Обменная реакция согласно варианту а) способа может осуществляться по известной методике, применяемой при получении карбаматов и карбамидов из спиртов или аминов. Так, соединение формулы II, в которой A представляет собой гидроксид, с помощью изоцианата формулы $R^{10}NCO$ в соответствующем безводном органическом растворителе, например, углеводороде, как толуол, предпочтительно при нагревании может быть преобразован в соединение формулы I, в которой Y представляет собой $-OC(O)NHR^{10}$. При этом изоцианат можно получать *in situ*, например, из азидов формулы $R^{10}CON_3$ путем термического разложения. Можно соответственно с помощью соединений формулы I, в которых A представляет собой амина, получать соединения формулы I, где Y обозначает $-NHC(O)NR^{10}$. В качестве альтернативы соединения формулы II, в которой A представляет собой гидроксид, с помощью соединений формулы $R^{10}R^{11}NC(O)Cl$ при аналогичных условиях реакции можно преобразовать в соединения формулы I, в которых Y представляет собой радикал $-OC(O)NR^{10}R^{11}$, а соединения формулы II, в которой A представляет собой амина, преобразовывать в соединения формулы I, в которой Y представляет собой радикал $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$.

Согласно варианту б) способа соединения формулы II, в которой A представляет собой гидроксид, с помощью фосгена, а затем с помощью спирта формулы $R^{10}OH$ можно преобразовывать в соединения формулы I, в которой Y представляет собой радикал $-OC(O)OR^{10}$. Вместо самого фосгена может использоваться соль фосгена, как дифосген $(Cl-CO-OC(Cl)_2)$ либо трифосген $(CO(OC(Cl)_2)_2)$. Аналогичным образом, исходя из соединений формулы II, где A представляет собой амина, получают соединения формулы I, где Y представляет собой $NHC(O)OR^{10}$. При этом фосген целесообразно применять в виде раствора в инертном безводном органическом растворителе, например, в углеводороде, как толуол. Обменную реакцию с фосгеном можно осуществлять при комнатной температуре. Полученный в качестве промежуточного продукта хлорид кислоты подвергают непосредственно взаимодействию со спиртом формулы $R^{10}OH$, предпочтительно при нагреве.

В полученных таким путем соединениях формулы I имеющиеся в них заместители могут быть модифицированы. Так, например, сложноэфирные группы можно омылять либо восстанавливать до спиртовой группы; N-гетероциклические радикалы, как пиридиловые радикалы, могут окисляться до N-оксидов или их можно N-алкилировать; карбоновокислотные группы могут быть пе-

реведены в сложные эфиры либо амиды. И, наконец, соединения формулы I могут быть переведены в соли, например, в соли щелочных металлов, как соли натрия и калия, либо в соли щелочноземельных металлов, как соли кальция или магния. Все описанные реакции могут осуществляться по известной методике.

Применяемые в качестве исходных веществ соединения в принципе известны, например, из европейских патентных публикаций (см., например, европейские заявки EP-A-0526708 и EP-A-510526) либо, если они известны только в общем или их получение описано ниже, их можно получать аналогично известным или описанным ниже методам.

Ингибирующее действие соединений формулы I на рецепторы эндотелия можно проиллюстрировать приводимыми ниже экспериментальными данными, полученными в следующих опытах:

I. Подавление эндотелиальной связи в рекомбинантном ET_A -рецепторе

кДНК, кодирующую человеческий ET_A -рецептор плаценты человека, клонировали (M.Adachi, Y.-Y.Yang, Y.Furuichi и C.Miyamoto, BBRC 180, 1265-1272) и экспримировали в системе бакуловирусных клеток насекомых. Инфицированные бакуловирусом клетки насекомых из ферментера объемом 23 л в течение 60 ч после инфицирования отделяют центрифугированием (3000xg, 15 мин, 4°C), ресуспендируют в трис-буферном растворе (5 mM, pH 7,4, 1 mM $MgCl_2$) и повторно центрифугируют. После повторного ресуспендирования и центрифугирования клетки суспендируют в 800 мл того же самого буферного раствора и замораживают при температуре -120°C. Вскрытие клеток происходит при оттаивании суспензии в этой гипотонической буферной смеси. После повторного цикла "замораживание/размораживание" суспензию гомогенизируют и центрифугируют (2500xg, 15 мин, 4°C). После ресуспендирования в трис-буферном растворе (75 mM, pH 7,4, 25 mM $MgCl_2$, 250 mM сахарозы) оставляют на хранение 1 мл аликвоты (содержание протеина приблизительно 3,5 мг/мл при -85°C).

Для взятия пробы на испытание связи замороженные мембранные препараты размораживают и после центрифугирования в течение 10 мин при 25000 g при 20°C ресуспендируют в испытуемом буферном растворе (50 mM трис-буферного раствора pH 7,4, содержащего 25 mM $MnCl_2$, 1 mM ЭДТУ и 0,5% альбумина из сыворотки крови крупного рогатого скота). 100 мкл этой мембранной суспензии, содержащей 70 мкг протеина, инкубируют с помощью 50 мкл ^{125}I -эндотелия (удельная активность 2200 Кюри/ммоль) в испытуемом буферном растворе (25000 импульсов/мин, конечная концентрация 20 pM) и 100 мкл испытуемого буферного раствора, содержащего испытуемое соединение в различной концентрации. Инкубирование осуществляют в течение 2 ч при 20°C или же в течение 24 ч при 4°C. Разделение свободного и мембрано-связанных радиолигандов осуществляют фильтрованием через стекловолокнистый фильтр.

В табл. 1 представлено выявленное в описанном опыте подавляющее действие соединений формулы I в качестве IC_{50} , т.е. указывается кон-

центрация [мкМ], необходимая для подавления 50% удельной связи ^{125}I -эндотелия.

Таблица 1

Соединение из примера	IC ₅₀ [мкМ]
10	0,001
70	0,006
75	0,003
120	0,007
134	0,044
140	0,009

II. Подавление индуцированных эндотелием контракций на изолированных кольцах аорты крысы

Из аорты грудной клетки взрослых крыс Вистар-Киото вырезали кольца длиной 5 мм. Эндотелий удаляли легким растиранием внутренней поверхности. Каждое кольцо погружали при температуре 37°C и одновременной обработке газом - 95% O₂ и 5% CO₂ - в изолированную ванну с 10 мл раствора Кребса-Гензеляйта. Изометрическое натяжение колец измеряли. Кольца предварительно растягивали с силой в 3g. Через 10 мин инкубирования с помощью испытуемого соединения или связующего добавляли кумулятивные дозы эндотелия-1. Активность испытуемого соединения определяли с помощью наблюдаемого сдвига вправо кривой действия различных доз эндотелия-1 в присутствии различных концентраций антагониста. Этот сдвиг вправо/или же "dose ratio", DR = (соотношение) соответствует при этом отношению значений EC₅₀ эндотелия-1 в присутствии и при отсутствии антагониста, причем показатель EC₅₀ обозначает концентрацию эндотелия, необходимую для полумаксимальной контракции.

Из "dose ratio" DR с помощью компьютерной программы для каждой отдельной кривой действия различных доз согласно нижеприведенному уравнению было рассчитано соответствующее значение pA₂, представляющее собой меру активности испытуемого соединения.

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

EC₅₀ эндотелия при отсутствии испытуемых соединений составляет 0,3 нМ.

Полученные таким путем с помощью соединений формулы I значения pA₂ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Соединение из примера	Соотношение доз (сдвиг вправо)
10	8,2
70	9,0
75	7,3
120	7,2
134	7,3
140	7,0

III. Активность соединений формулы I in vivo может быть проиллюстрирована на патофизиологической релевантной модели на крысе следующим образом:

Находящимся в ударно-шоковом состоянии ("stroke-prone"), спонтанно гипертензивным крысам имплантировали при анестезии телеметрическую систему (имплантанты РА-С40) для постоянного измерения артериального кровяного давления и частоты сердечных сокращений. После операции подопытным животным дали 2 недели времени для поправки. Результаты телеметрических измерений показали, что среднее артериальное кровяное давление у животных повысилось и составляло приблизительно 190 мм рт.ст. Затем с помощью зонда животным вводили соответствующее испытуемое соединение (30 мг/кг в гуммиарабике) и постоянно измеряли кровяное давление. При этом установили, что соединения формулы I вызывали понижение кровяного давления, тогда как введение одного только гуммиарабика (плацебо-контроль) не оказывало заметного влияния на давление крови. Полученное с помощью соединения формулы I значение представлено в табл. 3.

Таблица 3

Соединение из примера	Снижение среднего артериального кровяного давления в % (мм рт.ст.)
70	30

Соединения формулы I благодаря своей способности подавлять эндотелиальную связь могут применяться в качестве средств для лечения заболеваний, связанных с сужением сосудов. К таким заболеваниям относятся, например, высокое кровяное давление, коронарная болезнь, сердечная недостаточность, ренальная и миокардиальная ишемия, почечная недостаточность, диализ, церебральная ишемия, инфаркт головного мозга, мигрень, субарахноидальное кровоизлияние, синдром Рейно и легочное высокое давление. Они могут находить применение также при атеросклерозе, для предотвращения рестеноза после расширения сосудов, вызванного острым вздутием легких, при воспалениях, язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозных язвах, грамотрицательном сепсисе, шоке, гломерулонефрите, почечных коликах, глаукоме, астме, при терапии и профилактике осложнений, вызываемых диабетом, и осложнениях при введении циклоспорина, а также при других заболеваниях, связанных с активностью эндотелия.

Соединения формулы I могут вводиться орально, ректально, парэнтерально, например, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутри ликворного пространства либо трансдермально; или подъязычно или в виде офтальмологической композиции, или же в виде аэрозоли. Формами применения могут быть, например, капсулы, таблетки, вводимые оральным путем суспензии либо растворы, суппозитории, растворы для инъекций, глазные капли, мази или аэрозольные растворы.

Предпочтительным является внутривенное, внутримышечное или оральное введение. Дозировка, в которой соединения формулы I вводят-

ся в действенных количествах, зависит от типа биологически активного вещества, возраста и потребностей пациента и метода применения. В основном суточная дозировка составляется из расчета 0,1-100 мг/кг веса тела. Препараты, содержащие соединения формулы I, могут включать в себя инертные добавки или же добавки, активные в фармакодинамическом отношении. Таблетки или грануляты могут содержать, например, целый ряд связывающих веществ, наполнителей, носителей или разбавителей. Жидкие препараты могут изготавливаться, например, в виде стерильных, смешиваемых с водой растворов. Капсулы наряду с биологически активным веществом могут содержать дополнительно наполнитель или вещество, повышающее вязкость. Кроме названных, в препараты могут добавляться вещества, корректирующие неприятный вкус, а также другие вещества, используемые обычно в качестве консервантов, стабилизаторов, средств для сохранения влажности или эмульгаторов, возможны также добавки солей для изменения осмотического давления, добавки буферов и других веществ.

Упомянутые выше носители и разбавители могут представлять собой органические либо неорганические вещества, такие, например, как вода, желатин, молочный сахар, крахмал, стеарат магия, тальк, гуммиарабик, полиалкиленгликоли и т.п. Главное условие их применения - все используемые при изготовлении препаратов вспомогательные вещества должны быть нетоксичными.

Ниже изобретение подробнее поясняется на примерах. Принятые в примерах сокращения и аббревиатуры обозначают: ТГФ - тетрагидрофуран; ДМСО - диметилсульфоксид; MeOH - метанол; $T_{кип}$ - температура кипения; и $T_{пл}$ - температура плавления.

Пример 1

а) К 121,5 мг N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-сульфонамида, растворенных в 1 мл сухого толуола, добавляли 57 мг 3-пиридил-изоцианата. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Затем раствор сливали на силикагельную колонку и промывали с помощью EtOAc. В результате получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илсульфониламино) -пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты в виде белого порошка, МС: $m/e=630,4$ (M+H)⁺.

Получение исходного соединения

б) 3-метоксифенол согласно рекомендации M.Julia и I. de Rosnay, *Chimie Therapeutique* 5 (1969), 334 преобразовывали с помощью сульфурилхлорида в 2-хлор-5-метоксифенол.

в) 18,2 г 2-хлор-5-метоксифенола растворяли в 150 мл сухого метанола. Затем добавляли 9,3 г MeONa, после чего добавляли 25 г диметилового эфира хлормалеиновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. После отгонки растворителя остаток распределяли с помощью делительной воронки между толуолом и H₂O и промывали до нейтральной реакции. После кристаллизации в этаноле получали

(2-хлор-5-метокси)фенокси-диметилмалонат в виде белых кристаллов, $T_{пл}$ 68-69°C.

г) 1,43 г Na растворяли в 70 мл MeOH. Затем добавляли 5,8 г (2-хлор-5-метокси)фенокси-диметилмалоната и 2,29 г формамидин-ацетата; реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при нагревании с обратным холодильником. После этого растворитель отгоняли, остаток растворяли в H₂O, водную фазу экстрагировали уксусным эфиром, органическую фазу отделяли, а водную фазу подкисляли уксусной кислотой до pH 4, причем 5-(2-хлор-5-метокси)фенокси-4,6(1H,5H)-пиримидин-2-он выпадал в осадок в виде белого порошка. МС: $m/e=268$ (M).

д) Смесь из 3,75 г 5-(2-хлор-5-метокси)фенокси-4,6(1H,5H)-пиримидин-2-она, 5,4 г N-этилдизопропиламина, 12,5 мл POCl₃ в 20 мл диоксана перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. После отгонки летучих компонентов остаток распределяли между уксусным эфиром и H₂O и промывали до нейтральной реакции. После отгонки растворителя соединение очищали на силикагеле с помощью CH₂Cl₂ в качестве элюента. После кристаллизации из EtOH получали 4,6-дихлор-5-(2-хлор-5-метоксифенокси)-пиримидин в виде белых кристаллов с $T_{пл}$ 88-89°C.

е) 29 г сульфурилхлорида при охлаждении льдом добавляли по каплям к 15,7 г ДМФ, в результате чего получали реагент Висмейра. Затем по каплям добавляли 27,3 г 1,2-этилендиокси-бензола. После окончания добавки реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при 100°C. Затем смесь сливали на лед и образовавшийся сульфохлорид экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. После отгонки дихлорметана остаток растворяли в ТГФ. Затем производили добавку 10 мл 25%-ного раствора NH₄OH и перемешивали в течение 0,5 ч. Образовавшийся 1,4-бензодиоксан-6-сульфонамид кристаллизовали из уксусного эфира. В результате получали кристаллы желтоватого цвета. Сульфонамид добавками стехиометрического количества КОН переводили в соль калия.

ж) 917 мг 4,6-дихлор-5-(2-хлор-5-метоксифенокси) -пиримидина и 1,29 г 1,4-бензодиоксан-6-сульфонамидной соли из 1е) растворяли в 4 мл ДМСО. Через 1 ч при 100°C реакция заканчивалась. После отгонки растворителя остаток распределяли между 1N HCl и уксусным эфиром. После выделения продукта реакции N-[6-хлор-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-6-сульфонамид кристаллизовали из пропанола. $T_{пл}$ 185-186°C.

з) 485 мг N-[6-хлор-5-(2-хлор-5-метоксифенокси)-пиримидин-4-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-6-сульфонамида добавляли в раствор Na-гликолята (115 мг Na в 2 г этиленгликоля). Реакцию осуществляли в течение 1 ч при 100°C. После выделения продукта реакции хроматографировали на силикагеле с помощью дихлорметана/простого диэтилового эфира (1:1 в объеме) в качестве элюента. Затем кристаллизовали из простого диизопропилового эфира и получали N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-6-сульфонамид в виде белых кристаллов. $T_{пл}$ 180-181°C.

Пример 2

а) Раствор из 100 мг азида 4-пиридилкарбоновой кислоты в 2 мл абсолютного толуола выдерживали в течение 1 ч при 100°C, после чего получали соответствующий изоцианат. Затем добавляли 100 мг N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и осуществляли реакцию в течение 2 ч при вышеуказанной температуре. Затем реакционный раствор сливали на силикагельную колонку и вымывали уксусным эфиром. Полученный 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбамиловой кислоты кристаллизовали из CHCl_3 . $T_{\text{пл}}$ 230°C (распад).

Получение исходного соединения

б) По способу, описанному в примере 1, раздел е), из 1,3-бензодиоксола получали (1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид)-К.

в) 458 мг 4,6-дихлор-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)пиримидина и 574 мг (1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида)-К преобразовывали в N-[6-хлор-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. Белые кристаллы (из MeOH). $T_{\text{пл}}$ 230°C.

г) 470,3 мг соединения из 2в) переводили с помощью Na-гликолята в этиленгликоле в N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. Белые кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 164°C.

д) 6,15 г изоникотиновой кислоты и 5,55 г триэтиламина растворяли в 50 мл ацетона. В этот охлажденный до -10°C раствор добавляли по каплям 6 г этилового эфира хлормуравьиной кислоты. Через 2 ч при 0°C добавляли по каплям раствор из 5 г NaN_3 , растворенных в 20 мл H_2O . Через 1 ч при комнатной температуре отфильтровывали и выделяли твердое вещество. Раствор отгоняли при комнатной температуре и остаток экстрагировали с помощью дихлорметана. После сушки над MgSO_4 раствор отгоняли, а оставшуюся жидкость фильтровали через силикагель с помощью дихлорметана в качестве элюента. В результате получали азид 4-пиридилкарбоновой кислоты в виде бесцветной жидкости, которую кристаллизовали в низкотемпературном холодильнике (-18°C). ИК: 2141, 2190 cm^{-1} (N_3).

Пример 3

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 100 мг N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 100 мг азид 3-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-3-карбамиловой кислоты. $T_{\text{пл}}$ 114-115°C (распад).

Получение исходного соединения

б) По способу, описанному в примере 2, раздел в), из никотиновой кислоты получали азид 3-пиридилкарбоновой кислоты. ИК: 2137, 2179 cm^{-1} (N_3).

Пример 4

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 250 мг N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 225 мг азид 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-карбамиловой кислоты. $T_{\text{пл}}$ 206°C (распад).

Получение исходного соединения

б) По способу, описанному в примере 2, раздел д), из пиколиновой кислоты получали азид 2-пиридилкарбоновой кислоты.

Пример 5

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 100 мг 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метоксиметил]-бензолсульфонамида и 100 мг азид 3-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-3-карбамиловой кислоты. МС: $m/e = 672,6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Получение исходного соединения

б) 16 г метоксиацетонитрила и 11,45 г этанола растворяли в 50 мл простого диэтилового эфира. Раствор насыщали при (0°C сухой HCl. Раствор выдерживали в течение 3 дней при комнатной температуре. Затем отгоняли растворитель и во время отгонки начиналась кристаллизация. $T_{\text{пл}}$ 122°C (распад).

в) 15,3 г гидрохлорида имидоэфира из б) растворяли в 25 мл метанола. 15,4 мл 6,5 Н раствора NH_3 в метаноле добавляли в один прием, причем во время добавки образовывался осадок, который быстро растворялся. Раствор выдерживали в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем растворитель отгоняли и во время отгонки постепенно начиналась кристаллизация.

г) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел г), из 5,1 г метоксиметил-амидин-гидрохлорида и 11,2 г (2-хлор-5-метокси-фенокси)-диметилмалоната получали 2-метоксиметил-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-4,6(1H,5H)-пиримидин-диона в виде белого порошка. МС: 312 (M).

д) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел д), получали 4,6-дихлор-2-метоксиметил-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин, $T_{\text{пл}}$ 105°C (из EtOH).

е) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел ж), из дихлорида из д) и (4-трет.-бутил-бензолсульфонамида)-К получали 4-трет.-бутил-N-[6-хлор-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС: 526 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

ж) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел з), из 0,3 г соединения из примера 5, раздел е), получали 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС: 551 (M).

Пример 6

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 100 мг 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 100 мг азид 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-карбамиловой кислоты. $T_{\text{пл}}$ 174-175°C (из EtOH).

Пример 7

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 200 мг N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 165 мг азида 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-карбамиловой кислоты. $T_{пл}$ 160-162°C.

Получение исходного соединения

б) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел ж), из 700 мг 4,6-дихлор-2-метоксиметил-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидина и 766 мг (1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида)-К получали N-[6-хлор-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. $T_{пл}$ 114-116°C (из EtOH).

в) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел з), указанное соединение переводили в N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид.

Пример 8

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 125 мг N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 90 мг азида 1-метил-пиррол-2-карбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 1-метил-пиррол-2-карбамиловой кислоты. МС: 618,3 (M+H)⁺. Азид 1-метил-пиррол-2-карбоновой кислоты получали из 1-метил-пиррол-2-карбоновой кислоты с помощью способа, описанного в примере 2д), в виде бесцветной жидкости. ИК: 2132 см⁻¹ (N₃).

Пример 9

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 95 мг 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-бензол-сульфонамида и 90 мг азида 1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 1,3-бензодиоксол-5-илкарбаминовой кислоты. МС: 671,4 (M+H)⁺.

Азид 1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты получали, исходя из соответствующей карбоновой кислоты по способу, описанному в примере 2д). ИК: 2144 см⁻¹ (N₃).

Пример 10

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 100 мг N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-(2-метоксиэтил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 80 мг азида 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2-метоксиэтил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 156°C (из EtOH).

Получение исходного соединения

а) Аналогично тому, как это описано в примере 5, раздел б), из метоксипропионитрила, HCl и этанола получали гидрохлорид сложного метоксизтил-имидоэтилового эфира. МС: 116 (M-CH₃).

в) Аналогично примеру 5, раздел в), получали метоксизтиламин-гидрохлорид.

г) Аналогично примеру 1, раздел г), из 4,16 г амидин-гидрохлорида из 10в) и 8,66 г (2-хлор-5-метокси-фенокси)-диметилмалоната получали (2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метоксизтил-4,6 (1Н, 5Н)-пиримидиндион. МС: 326 (М).

д) С помощью способа, описанного в примере 1, раздел д), примидиндион переводили в 4,6-дихлор-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метоксизтил-пиримидин. $T_{пл}$ 66,5-67,5°C (из EtOH).

е) Из 727 мг дихлорида из 10д) и 718 мг (1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида)-К получали N-[6-хлор-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2-метоксиэтил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. $T_{пл}$ 154-155°C (из MeOH).

ж) Аналогично примеру 1, раздел з), соединение из 10е) переводили в N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-(2-метоксиэтил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. $T_{пл}$ 135-136°C (из простого диэтилового эфира).

Пример 11

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 100 мг из 4-трет.-бутил-N-[(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 122 мг азида тиофен-3-карбоновой кислоты получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир тиофен-3-илкарбаминовой кислоты. МС: 633,2 (M+H⁺).

Азид тиофен-3-карбоновой кислоты получали из тиофен-3-карбоновой кислоты согласно рекомендации в примере 2, раздел д), в виде бесцветной жидкости, которую кристаллизовали в низкотемпературном холодильнике (-18°C). ИК: 2139, 2273 см⁻¹ (N₃).

Пример 12

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 100 мг N-[(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 122 мг азида тиофен-3-карбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир тиофен-3-илкарбаминовой кислоты. МС: 621,2 (M+H⁺).

Пример 13

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 100 мг N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 82 мг азида 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метилсульфанил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. Белые кристаллы. $T_{пл}$ 173-174°C (из EtOH).

б) Раствор из 230 мг Na-метилата в 15 мл метанола, 1,45 г (2-хлор-5-метокси-фенокси)-диметилмалоната и 381 мг тиомочевин выдерживали в течение 5 ч при нагревании с обратным холодильником. Затем растворитель отгоняли и остаток растворяли в 10 мл H₂O. В этот раствор добавляли 630 мг диметилсульфата и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем производили добавку 300 мг уксусной кислоты, причем образовавшийся 5-(2-хлор-5-метокси-

фенокси)-4,6-дигидрокси-2-метилсульфанил-пиримидин выпадал в осадок. МС: 314 (М).

в) Этот 4,6-дигидрокси-пиримидин аналогично примеру 1д) преобразовывали в 4,6-дихлор-соединение. $T_{пл}$ 113-114°C.

г) Аналогично примеру 1, раздел ж), из 500 мг дихлор-соединения и 547 мг (1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида)-К получали N-[6-хлор-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. $T_{пл}$ 110-112°C (из EtOH).

д) Аналогично примеру 1, раздел з), из 350 мг соединения из 13 г) и Na-гликолята в этиленгликоле получали N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. МС: 542 (М).

Пример 14

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 90 мг N-[(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 89 мг азидатиафен-3-карбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метоксиметил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир тиафен-3-илкарбаминовой кислоты. МС: 665,1 (M+H⁺).

Пример 15

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 150 мг N-[(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 139 мг азидатиафен-2-карбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир тиафен-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 621,3 (M+H⁺), $T_{пл}$ 175°C (распад).

б) Азид тиафен-2-карбоновой кислоты получали по способу, описанному в примере 2, раздел д), из тиафен-2-карбоновой кислоты.

Пример 16

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 125 мг N-[(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-(метоксиэтил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 103 мг азидатиафен-3-карбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-этил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир тиафен-3-илкарбаминовой кислоты. МС: 679,3 (M+H⁺).

Пример 17

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 200 мг N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 195 мг азидатиафен-2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 217-218°C (из EtOH).

Получение исходного соединения

б) Аналогично примеру 5, раздел б), из 4-метокси-фенилцианида, метанола и HCl получали гидрохлорид сложного 4-метоксифенил-метилимидозфира. МС: 165 (М).

в) Это соединение взаимодействием с NH₃ преобразовывали в 4-метокси-фениламидин-гидрохлорид. МС: 150 (М).

г) Аналогично примеру 1, раздел г), из 7,63 г (2-метокси-фенокси)-диметилмалоната и 5,6 г (4-метокси-фенил)-амидин-гидрохлорида получали 2-(4-метоксифенил)-5-(2-метокси-фенокси)-4,6 (1Н, 5Н)-пиримидиндион. МС: 340 (М).

д) Аналогично примеру 1, раздел в), получали 4,6-дихлор-2-(4-метокси-фенил)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин. $T_{пл}$ 113-114°C (из EtOH).

е) Аналогично примеру 1, раздел ж), из 755 мг соединения из 17д) и 765 мг (1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида)-К получали N-[6-хлор-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. $T_{пл}$ 187-188°C (из EtOH).

ж) Аналогично примеру 1, раздел з), из 542 мг соединения из 17е) и Na-гликолята получали N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. МС: 567 (М).

Пример 18

Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 200 мг N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 165 мг азидатиафен-2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 187°C (из EtOH).

Получение исходного соединения

б) Аналогично примеру 1, раздел ж), из 1,4 г 4,6-дихлор-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидина и 1,9 г (1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида)-К получали N-[6-хлор-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. $T_{пл}$ 185-186°C.

в) Аналогично примеру 1, раздел з), из 1,5 г соединения из 18б) и Na-гликолята получали N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. $T_{пл}$ 159,5-160°C.

Пример 19

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, из 125 мг N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 75 мг азидатиафен-2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил-сульфониламино)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 612,3 (M+H⁺), $T_{пл}$ 212°C (распад).

Получение исходного соединения

б) Аналогично примеру 1, раздел ж), из 1,2 г 4,6-дихлор-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидина и 1,45 г (1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида)-К получали N-[6-хлор-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. $T_{пл}$ 167-168°C.

в) Аналогично примеру 1, раздел з), из 0,31 г соединения из 19б) получали N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид. $T_{пл}$ 182°C (из уксусного эфира).

Пример 20

а) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 0,044 мл 3-фторфенили-

ро-5-метоксифенокси)-6-(2-гидроксиэтокси)-4-пиримидинил] бензолсульфонамида получали 2-[2-[(6-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-фениловый эфир уксусной кислоты. МС: 642 ($M-C_2H_2O$).

Пример 34

90 мг соединения из примера 33 растворяли в 5 мл этанола, после чего обрабатывали 1 мл 6N HCl и нагревали в течение 6 ч с обратным холодильником. Затем растворитель отгоняли и сырой продукт распределяли между уксусным эфиром и водой. Органическую фазу сушили, растворитель удаляли с помощью ротационного испарителя и остаток хроматографировали на силикагеле с помощью CH_2Cl_2 /уксусного эфира (6:1) в качестве растворителя. Таким путем получали 2-[6-(4-трет.-бутилфенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]этиловый эфир 2-гидрокси-фенилкарбаминовой кислоты. МС: 428 ($M-C_7H_5NO_4SCI$).

Пример 35

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 0,048 мл бензилизоцианата и 100 мг р-трет.-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидроксиэтокси)-4-пиримидинил]бензолсульфонамида получали 2-[6-(4-трет.-бутилфенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] этиловый эфир бензилкарбаминовой кислоты. МС: 641 ($M+H$).

Пример 36

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 0,038 мл изопропилизоцианата и 100 мг р-трет.-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидроксиэтокси)-4-пиримидинил]бензолсульфонамида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] этиловый эфир изопропилкарбаминовой кислоты. МС: 592 (M).

Пример 37

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 0,025 мл этилизоцианата и 75 мг р-трет.-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидроксиэтокси)-4-пиримидинил] бензолсульфонамида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир этилкарбаминовой кислоты. МС: 579 (M).

Пример 38

100 мг соединения из примера 28 растворяли в 15 мл CH_2Cl_2 , обрабатывали 60 мг 3-хлорпербензойной кислоты, после чего нагревали в течение 12 ч с обратным холодильником. Затем сливали на воду и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили и затем удаляли с помощью ротационного испарителя. Остаток хроматографировали на силикагеле с помощью CH_2Cl_2 /MeOH (20:1) в качестве растворителя. Таким путем получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] этиловый эфир 1-окси-пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 644,4 ($M+H$).

Пример 39

Аналогично тому, как это описано в примере 38, из 60 мг полученного в примере 31 соединения и 33 мг 3-хлорпербензойной кислоты получали 2-

[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 1-оксипиридин-4-илкарбаминовой кислоты. МС: 644,5 ($M+H$).

Пример 40

Алкилированием соединения из примера 1, раздел а), с помощью метилиодида получали 3-[2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илсульфониламино)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-1-метил-пиридиниййодид.

Пример 41

Депротонированием соединения из примера 40 с помощью метилата натрия в качестве основания получали N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(1-метил-пиридин-3-илиокарбамоилокси)-этоксикарбониламино]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид.

Пример 42

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 0,05 мл фенилизоцианата и 100 мг р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(*m*-метоксифенокси)-4-пиримидинил]бензолсульфонамида (ср.европейскую заявку EP-A-526708) получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир фенилкарбаминовой кислоты. МС: 593,4 ($M+H$).

Пример 43

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из 62 мг азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 100 мг р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(*m*-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсульфониламида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 594,5 ($M+H$).

Пример 44

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из 62 мг азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и 100 мг р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(*m*-метоксифенокси)-4-пиримидинил]бензолсульфониламида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты. МС: 594,5 ($M+H$).

Пример 45

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из 84 мг азида хинальдиновой кислоты и 100 мг р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(*m*-метоксифенокси)-4-пиримидинил]бензолсульфониламида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир хинолин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 644,3 ($M+H$).

Пример 46

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 0,062 мл (R)-1-фенил-этилизоцианата и 100 мг р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(*m*-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсульфониламида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир (R)-1-фенил-этилкарбаминовой кислоты. МС: 621 ($M+H$).

Пример 47

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 0,05 мл циклогексипропилизоцианата и 100 мг р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(*m*-

метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсульфонамида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир циклогексилкарбаминовой кислоты. МС: 599,4 (M+N).

Пример 48

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 0,24 мл этилового эфира изоциантоуксусной кислоты и 500 мг р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил] бензолсульфонамида получали этиловый эфир 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-уксусной кислоты. МС: 603,5 (M+N).

Пример 49

400 мг этилового эфира [2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-уксусной кислоты в 20 мл этанола обрабатывали 1,36 мл 1N NaOH и нагревали реакционную смесь в течение 2 ч при 60°C. Затем обрабатывали 1,36 мл 1N HCl и концентрировали с помощью ротационного испарителя. Остаток хроматографировали на силикагеле с помощью CH₂Cl₂/MeOH (10:1) в качестве растворителя. Таким путем получали 300 мг 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-уксусной кислоты. МС: 573,3 (M+N).

Пример 50

100 мг этилового эфира [2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-уксусной кислоты растворяли в 3 мл этанола, обрабатывали 3 мл ТГФ, после чего при комнатной температуре добавляли 36 мг CaCl₂ и 25 мг NaBH₄. Затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, концентрировали с помощью ротационного испарителя и остаток распределяли между разбавленной лимонной кислотой и уксусным эфиром. Органическую фазу сушили, растворитель удаляли и остаток хроматографировали на силикагеле с помощью CH₂Cl₂/MeOH (20:1) в качестве растворителя. Таким путем получали 78 мг 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этилового эфира 2-гидрокси-этилкарбаминовой кислоты. МС: 561 (M+N).

Пример 51

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 0,15 мл морфолин-4-карбонилхлорида и 200 мг р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил]бензолсульфонамида, при добавках 154 мг диметиламинопиридина во время реакции в течение 12 ч, получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир морфолин-4-карбоновой кислоты. МС: 587,4 (M+N).

Пример 52

100 мг 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-уксусной кислоты в 15 мл CH₂Cl₂ обрабатывали 0,015 мл морфолина, 22 мг диметиламинопиридина, 33 мг N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид-гидрохлорида и

раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем концентрировали с помощью ротационного испарителя и остаток распределяли между уксусным эфиром и H₂O. После сушки органической фазы растворитель удаляли с помощью ротационного испарителя и остаток хроматографировали на силикагеле с помощью CH₂Cl₂/MeOH (40:1) в качестве растворителя. Таким путем получали 80 мг 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 2-морфолин-4-ил-2-оксо-этилкарбаминовой кислоты, МС: 644,5 (M+N).

Пример 53

Аналогично тому, как это описано в примере 52, из 100 мг 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-уксусной кислоты и 0,014 мл пирролидина получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 2-оксо-2-пирролидин-1-ил-этилкарбаминовой кислоты. МС: 628,5 (M+N).

Пример 54

Аналогично тому, как это описано в примере 52, из 100 мг 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-уксусной кислоты и 0,016 мл анилина получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир фенилкарбамоил-метилкарбаминовой кислоты. МС: 650,5 (M+N).

Пример 55

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 100 мг р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(m-метоксифенокси)-4-пиримидинил]-бензолсульфонамида и 78 мг этил-2-изоцианато-4-метил-валерата получали этиловый эфир 2-[2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-4-метил-пентановой кислоты. МС: 659 (M+N).

Пример 56

Алкилированием 2-[6-(4-трет.-бутилфенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси] этилового эфира пиридин-4-илкарбаминовой кислоты с помощью метилйодида получали 4-[2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-1-метил-пиридиний йодид.

Пример 57

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из 3-фурилизоцианата и N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир фуран-3-илкарбаминовой кислоты.

Пример 58

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропил-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида (ср. европейскую заявку EP-A-526708) получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсуль-

фониламино)-2-изопропил-5-(2-метокси-феноксипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 119-120°C.

Пример 59

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и исходного соединения из примера 58 получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-2-изопропил-5-(2-метокси-феноксипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты.

Пример 60

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(о-метокси-феноксипропил-4-пиримидинил] бензолсульфонамида (ср.европейскую заявку ЕР-А-526708) получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксипропил-4-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 147-149°C.

Пример 61

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и исходного соединения из примера 60 получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксипропил-4-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты.

Пример 62

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и р-трет.-бутил-N-[2-трет.-бутил-6-(2-гидроксиэтокси)-5-(о-метоксифеноксипропил-4-пиримидинил] бензолсульфонамида (ср. европейскую заявку ЕР-А-526708) получали 2-[2-трет.-бутил-6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты.

Пример 63

Аналогично тому, как это описано с примером 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и исходного соединения из примера 62 получали 2-[2-трет.-бутил-6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты.

Пример 64

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[2-циклопропил-6-(2-гидроксиэтокси)-5-(2-метокси-феноксипиримидин-4-ил] бензолсульфонамида (ср.европейскую заявку ЕР-А-526708) получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-2-циклопропил-5-(2-метокси-феноксипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты.

Пример 65

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и исходного соединения из примера 64 получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-2-циклопропил-5-(2-метокси-феноксипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты.

Пример 66

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(2-

метокси-феноксипиримидин-4-ил] бензолсульфонамида (ср. европейскую заявку ЕР-А-526708) получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 175-180°C.

Пример 67

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и исходного соединения из примера 66 получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 188-192°C.

Пример 68

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и р-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(о-метокси-феноксипропил-4-пиримидинил] бензолсульфонамида (ср.европейскую заявку ЕР-А-526708) получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксипропил-4-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 169-170°C.

Пример 69

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и исходного соединения из примера 68 получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксипропил-4-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 155-158°C.

Пример 70

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(2-метокси-феноксипропил-4-пиримидин-4-ил] бензолсульфонамида (ср.европейскую заявку ЕР-А-526708) получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксипропил-4-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 203-204°C.

Получение соли натрия

б) 414 мг описанного выше соединения растворяли в диоксане. Затем обрабатывали стехиометрическим количеством метилата натрия в 2 мл метанола, при этом соответствующая соль натрия выпадала в осадок. После этого соль фильтровали на нутче и тщательно сушили ее при 60°C.

рассч. С 57,14 Н 4,65 N 14,13 S 4,62

факт. С 56,85 Н 4,85, N 13,94, S 4,60

Получение гидрохлорида

в) 414 мг полученного в примере 70а) соединения растворяли в абсолютном диоксане, после чего обрабатывали избыточным количеством хлористого водорода в абсолютном диоксане. При этом образовывался аморфный осадок, который фильтровали на нутче и сушили при 30°C в водоструйном вакууме до постоянного веса.

Пример 71

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и исходного соединения из примера 70, раздел а), получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-феноксипропил-4-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 138-141°C.

Пример 72

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридинкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получали 2-[6-(2-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 679,3 (М+Н); ИК: 1735 (КВг, карбамат).

Получение исходного соединения

б) Аналогично примеру 1, раздел г), из диметилового эфира (2-метокси-фенокси)-малоновой кислоты (см. европейскую заявку EP-A-526708) и морфолин-формамида получали 5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил)-4,6 (1Н,5Н)-пиримидиндион. Из этого вещества с помощью POCl_3 получали 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил) пиримидин, из этого последнего с помощью (4-трет.-бутилбензолсульфонамида)-К получали [4-трет.-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид и, наконец, с помощью Na-этиленгликолята получали 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил)-бензолсульфонамид.

Пример 73

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)]-бензолсульфонамида получали 2-[6-(2-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты. МС: 679,5 (М+Н); ИК: 1739 (КВг, карбамат).

Пример 74

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 3-пиридилкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)]-бензолсульфонамида получали 2-[6-(2-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты. МС: 679,7 (М+Н); ИК: 1735 (КВг, карбамат).

Пример 75

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-фуранкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)]-бензолсульфонамида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир фуран-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 668,2 (М+Н); ИК: 1718 (КВг, карбамат).

Пример 76

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 3-метил-изоксазол-5-илкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)]-бензолсульфонамида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 3-метил-изоксазол-5-илкарбаминовой кислоты. $T_{\text{пл}}$ 103-107°C.

Применяемый азид карбоновой кислоты получали из 3-метил-изоксазол-5-илкарбоновой кислоты (Tetrahedron Letters, 327, 1967) и NaN_3 аналогично примеру 2, раздел д).

Пример 77

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 4-циклопропил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получали 2-[6-(4-циклопропил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 656 (М+Н); ИК: 1732 (карбамат).

Получение исходного соединения

б) 4-циклопропиламин (Bull. Soc. Chim. Belg. 1975, 84, 1197) diaзотировали и с помощью $\text{SO}_2/\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ (в течение 3 ч при комнатной температуре) преобразовывали в соответствующий 4-циклопропилбензолсульфонилхлорид. Посредством последующего аминолиза с помощью гидроокиси аммония получали соответствующий 4-циклопропилбензолсульфонамид. $T_{\text{пл}}$ 158-168°C, который затем с помощью KOH в EtOH переводили в соль калия.

Из (4-циклопропилбензолсульфонамида)-К и 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидина (ср. европейскую заявку EP-A-526708) получали 4-циклопропил-N-[6-хлор-5-(2-метокси-фенокси)-2-(пиримидин-2-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, который затем подвергали обменной реакции с этиленгликолятом натрия.

Пример 78

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из 2-пиридилкарбониазида и 4-метилсульфанил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получали 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метилсульфанил-фенилсульфониламино)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{\text{пл}}$ 175-178°C.

Получение исходного соединения

б) Аналогично примеру 1, раздел ж), из (р-метилтиобензолсульфонамида)-К и 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидина получали 4-метилсульфанил-N-[6-хлор-5-(2-метокси-фенокси)-2-(пиримидин-2-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, из которого с помощью этиленгликолята натрия получали 4-метилсульфонил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. $T_{\text{пл}}$ 194-195°C.

Пример 79

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из 4-метилсульфанил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(пиримидин-2-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и азида 3-метил-изоксазол-5-илкарбаминовой кислоты получали 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метилсульфанил-фенилсульфониламино)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 3-метил-изоксазол-5-илкарбаминовой кислоты. $T_{\text{пл}}$ 187-189°C.

Пример 80

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 4-винил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензол-

сульфонамида получали 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-винил-фенилсульфониламино)-2,2'-бипиридин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 166-173°С.

Исходное соединение получали путем обменной реакции между (р-винилбензолсульфонамидом) -К и 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипириридином до получения 4-винил-N-[6-хлор-5-(2-метокси-фенокси-2-пиримидин-2-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и взаимодействием этого соединения с этиленгликолем натрия. $T_{пл}$ 182-284°С.

Пример 81

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(2-хлоро-5-метоксибензил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и азиды 3-метил-изоксазол-5-ил-карбоновой кислоты получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-бензил)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 3-метил-изоксазол-5-илкарбаминовой кислоты. МС: 715,5 (М).

Исходное соединение синтезировали следующим образом:

б) 4-хлоро-*m*-крезол метилировали диметилсульфатом до 1-хлоро-4-метокси-2-метилбензола. Затем этот последний взаимодействием с N-бромосукцинимидом преобразовывали в 2-бромометил-1-хлоро-4-метоксибензол. Путем последующего алкилирования с помощью диэтилмалоната получали диэтиловый эфир (2-хлоро-5-метоксибензил)-малоновой кислоты. Из этого эфира аналогично примеру 1, раздел г), посредством конденсации с морфолинформамидом получали 5-(2-хлоро-5-метокси-бензил)-2-(морфолин-4-ил)-4,6-(1Н,5Н)-пиримидиндион. Последующим хлорированием с помощью $POCl_3$ аналогично примеру 1д), получали 4,6-дихлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-бензил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин, который затем взаимодействием с (4-трет.-бутилбензолсульфонамидом)-К, аналогично примеру 1ж), преобразовывали в 4-трет.-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-бензил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]бензолсульфонамид. Путем последующей обменной реакции, аналогично примеру 1з), с этиленгликолем натрия получали в результате 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-хлоро-5-метоксибензил)-2-(морфолин-4-ил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. $T_{пл}$ 159-162°С.

Пример 82

0,1 г 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метоксифенилсульфанил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 0,1 г азиды 2-пиридилкарбоновой кислоты перемешивали в 20 мл толуола в течение 3 ч при 110°С, после чего концентрировали. Остаток распределяли между водой и хлороформом, органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали над силикагелем хлороформом и перекристаллизовывали из хлороформа-простого эфира. В результате получали 0,09 г 2-[6-(4-трет.-бутилфенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 193°С, МС: М=609.

Исходный материал получали следующим образом:

а) В раствор метилата натрия из 40 мл MeOH и 0,54 г натрия добавляли 0,86 г формамидинацетата и 2 г диметилового эфира (2-метокси-фенилсульфанил)-малоновой кислоты (Journ. Org. Chem. 55, 33-38 [1990]). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°С, после чего концентрировали. Остаток распределяли между толуолом и водой и водную фазу устанавливали на pH 3. Осадок фильтровали на нутче, промывали простым эфиром и сушили. В результате получали 0,4 г 6-гидрокси-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-3,4-дигидро-пиримидин-4-он. $T_{пл}$ 291°С.

б) 0,35 г 6-гидрокси-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-3,4-дигидро-пиримидин-4-она обрабатывали в 10 мл диоксана 0,7 мл основания Хюнига и 0,65 мл $POCl_3$. Реакционную смесь оранжевого цвета перемешивали в течение 20 ч при 80°С, после чего отгоняли избыточный реагент и диоксан. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой, насыщенной $NaHCO_3$ и водой. Органическую фазу сушили, концентрировали и остаток очищали над силикагелем дихлорметаном. В результате получали 0,27 г 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-пиримидина. $T_{пл}$ 103°С.

в) 0,24 г 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-пиримидина и 0,415 г (р-трет.-бутилсульфонамид)-калия в 5 мл сухого диметилсульфоксида нагревали в среде аргона в течение 1 ч до 120°С. После этого реакционную смесь обрабатывали 50 мл воды и устанавливали на pH 1. Осадок фильтровали на нутче, промывали водой и распределяли между уксусным эфиром и водой. Органическую фазу сушили, растворитель выпаривали и остаток очищали над силикагелем с помощью дихлорметана и хлороформа. В результате получали 0,26 г 4-трет.-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида. $T_{пл}$ 186°С.

г) В раствор гликолята натрия, содержащий 0,015 г натрия и 0,326 г этиленгликоля, добавляли 0,1 г 4-трет.-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 2 ч при 60°С и распределяли между 1Н соляной кислотой и уксусным эфиром. Органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом натрия и растворитель отгоняли. Остаток хроматографировали над силикагелем с помощью хлороформа. В результате получали 0,077 г 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида в виде пены. МС: 489 (М).

Пример 83

Аналогично тому, как это описано в примере 82, из 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получали 2-[6-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 115°С.

Исходный материал получали следующим образом:

а) Аналогично примеру 82, раздел а), из диметилового эфира (2-метокси-фенилсульфанил)-малоновой кислоты и 2-амидинпиримидина получали 6-гидрокси-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-3,4-дигидро-2,2'-бипиримидин-4-он в виде

масла, которое затем аналогично примеру 82, раздел б), подвергали обменной реакции с POCl_3 . В результате получали 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2,2'-дипиримидин, который аналогично примеру 82, раздел в), подвергали обменной реакции с (p-t-бутил-бензолсульфонамид)калия. В результате получали 4-трет.-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид, который аналогично примеру 82, раздел г), преобразовывали с помощью гликолята натрия в 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этоксид)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

Пример 84

Аналогично тому, как это описано в примере 82, из 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этоксид)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и азида 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты. $T_{\text{пл}} 157^\circ\text{C}$.

б) Применявшийся выше сульфонамид синтезировали в соответствии с последовательностью проведения синтеза, как это описано в примере 82а)-г), причем формамидинацетат из раздела а) заменяли на ацетамидингидрохлорид.

Пример 85

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из p-трет.-бутил-N-[5-(2-бromo-5-метоксифенокси)-6-(2-гидрокси-этоксид)-4-пиримидинил]-бензолсульфонамида и азида 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[5-(2-бromo-5-метоксифенокси)-6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты.

Получение исходного соединения:

б) Бромированием 4,6-дихлоро-5-(3-метоксифенокси)-пиримидина N-бромсукцинимидом в уксусной кислоте/ацетангидриде при 100°C получали 4,6-дихлоро-5-(2-бromo-5-метоксифенокси)-пиримидин; из него с помощью p-трет.-бензолсульфонамида-K получали N-[5-(2-бromo-5-метоксифенокси)-6-хлоропиримидин-4-ил]-4-трет.-бутил-бензолсульфонамид и из этого последнего с помощью Na-этиленгликолята получали p-трет.-бутил-N-[5-(2-бromo-5-метоксифенокси)-6-(2-гидроксиэтоксид)-4-пиримидинил]-бензолсульфонамид.

Пример 86

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из p-трет.-бутил-N-[5-(3,4-диметоксифенокси)-6-(2-гидроксиэтоксид)-4-пиримидинил]-бензолсульфонамида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3,4-диметоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты.

Получение исходного соединения:

б) Путем конденсации 2-(3,4-диметоксифенокси)пропан-1,3-дионовой кислоты формамидинацетатом получали 5-(3,4-диметоксифенокси)-пиримидин-4,6-диол, из которого с помощью POCl_3 получали 4,6-дихлоро-5-(3,4-диметоксифенокси)-пиримидин, из этого последнего с помощью p-трет.-бутилбензолсульфонамида-K получали 4-трет.-бутил-N-[6-хлоро-5-(3,4-диметоксифенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид и из этого последнего с помощью Na-этиленгликолята по-

лучали p-трет.-бутил-N-[5-(3,4-диметоксифенокси)-6-(2-гидроксиэтоксид)-4-пиримидинил]-бензолсульфонамид.

Пример 87

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[5-(3,4-диметоксифенокси)-6-(2-гидроксиэтоксид)-4-пиримидинил]-бензолсульфонамида получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(3,4-диметоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 624,2 (M+H).

Пример 88

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 3,4-диметоксид-N-[5-(2-хлоро-5-метоксифенокси)-6-(2-гидрокси-этоксид)-4-пиримидинил]-бензолсульфонамида получали 2-[5-(2-хлоро-5-метоксифенокси)-6-(3,4-диметоксифенилсульфониламино)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 632,5 (M+H).

б) Исходное соединение получали, исходя из соединения из примера 1д), аналогично методу из примера 1ж) и 1з) с помощью (3,4-диметоксифенокси)-6-(2-гидрокси-этоксид)-4-пиримидинил-бензолсульфонамида)-K в качестве компонента. МС: 412 (M-SO₂Cl).

Пример 89

а) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из фенилизотиоцианата и 2-[4-[6-(2-гидрокси-этоксид)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-иламиносульфонил]-фенокси]-этилового эфира уксусной кислоты получали 2-[4-[5-(2-метоксифенокси)-6-(2-фенилкарбамоилокси-этоксид)-пиримидин-4-илсульфамидил]-фенокси]-этиловый эфир уксусной кислоты. МС: 639,4 (M+H).

Получение исходного соединения:

б) 9 г 2-фенокси-этилового эфира уксусной кислоты растворяли в 75 мл хлористого метилена, после чего раствор по каплям добавляли к 11 мл ледяной хлорсульфоновой кислоты. Реакцию продолжали еще в течение 1 ч при комнатной температуре, распределяли между ледяной водой и CH_2Cl_2 , сушили органическую фазу и затем с помощью ротационного испарителя удаляли растворитель. Остаток кристаллизовали из уксусного эфира/гексана. Таким путем получали 4,3 г 2-(4-хлорсульфонилфенокси)этилового эфира уксусной кислоты.

в) Раствор из 0,783 г 6-[2-(t-бутил-диметилсилилокси)этоксид]-5-(2-метоксифенокси)пиримидин-4-иламина (описание см. европейскую заявку EP 526708) в 30 мл тетрагидрофурана обрабатывали 0,436 г 60%-ной NaH и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 0,7 г 2-(4-хлорсульфонилфенокси)-этилового эфира уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч при комнатной температуре, сливали на лед, экстрагировали с помощью этилацетата и сушили органическую фазу. После удаления растворителя и хроматографии на силикагеле с помощью CH_2Cl_2 /уксусного эфира (10:1) получали 460 мг еще силилозащищенного продукта в виде белой пены. Эту пену медленно обрабатывали в 20 мл ацетонитрила при 0°C 3 мл 40%-ной HF. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и в течение

90 мин при комнатной температуре, после чего сливали на лед/2N раствор KHCO_3 , экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 и сушили органическую фазу. После удаления растворителя остаток хроматографировали на силикагеле с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30:1) в качестве растворителя. Таким путем получали 319 мг требуемого продукта. МС: 520 (M+H).

Пример 90

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 2-[4-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-иламиносульфонил]фенокси]этилового эфира уксусной кислоты получали 2-[4-[5-(2-метоксифенокси)-6-(2-пиридин-2-илкарбамоил-окси-этокси)-пиримидин-4-илсульфамоил]-фенокси]-этиловый эфир уксусной кислоты. МС: 640,5 (M+H).

Пример 91

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и 2-[4-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-иламиносульфонил]фенокси]-этилового эфира уксусной кислоты получали 2-[4-[5-(2-метоксифенокси)-6-(2-пиридин-4-илкарбамоил-окси-этокси)-пиримидин-4-илсульфамоил]-фенокси]-этиловый эфир уксусной кислоты. МС: 640,5 (M+H).

Пример 92

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 3-пиридилкарбоновой кислоты и 2-[4-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-иламиносульфонил]фенокси]-этилового эфира уксусной кислоты получали 2-[4-[5-(2-метоксифенокси)-6-(2-пиридин-4-илкарбамоил-окси-этокси)-пиримидин-4-илсульфамоил]-фенокси]-этиловый эфир уксусной кислоты. МС: 640,4 (M+H).

Пример 93

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 2-фторфенилизотиоцианата и 2-[4-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-иламиносульфонил]фенокси]этилового эфира уксусной кислоты получали 2-[4-[6-[2-(2-фторо-фенилкарбамоилокси)-этокси]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илсульфамоил]-фенокси]-этиловый эфир уксусной кислоты. МС: 657,4 (M+H).

Пример 94

Посредством омыления основанием соединения из примера 89 получали 2-[6-[4-(2-гидрокси-этокси)фенилсульфониламино]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир фенилкарбаминовой кислоты. МС: 597,3 (M+H).

Пример 95

Посредством омыления основанием полученного в примере 90 соединения получали 2-[6-[4-(2-гидрокси-этокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 598,6 (M+H).

Пример 96

Посредством омыления основанием полученного в примере 91 соединения получали 2-[6-[4-(2-гидрокси-этокси)-фенилсульфониламино]-5-(метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты. МС: 596,6 (M+H).

Пример 97

Посредством омыления основанием полученного в примере 92 соединения получали 2-[6-[4-(2-гидрокси-этокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты. МС: 598,4 (M+H).

Пример 98

Посредством омыления основанием полученного в примере 93 соединения получали 2-[6-[4-(2-гидрокси-этокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 2-фторо-фенилкарбаминовой кислоты. МС: 615,4 (M+H).

Пример 99

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида и 2-фторизоцианата получали 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 2-фторо-фенилкарбаминовой кислоты. МС: 728,5 (M+H).

Для получения исходного соединения 2-(2-метоксифенокси)-1-(морфолин-4-ил)-этан с помощью хлорсульфоновой кислоты преобразовывали в 4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонилхлорид, который затем с помощью амина из примера 89в) преобразовывали аналогичным образом. МС: 591 (M+H).

Пример 100

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида получали 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 709,2 (M+H).

Пример 101

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида получали 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминовой кислоты. МС: 711,4 (M+H).

Пример 102

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида пиазинкарбоновой кислоты и N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида получали 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метоксифенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиазин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 712,5 (M+H).

Пример 103

а) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 2-фторизоцианата и 2-[4-[5-(2-хлоро-5-метоксифенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-иламиносульфонил]фенокси]-этилового эфира уксусной кислоты получали 2-[4-[5-(2-

хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(2-фторо-фенилкарбамоилокси)-этокси]-пиримидин-4-илсульфамойл]-фенокси]-этиловый эфир уксусной кислоты. МС: 691,6 (M+N).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), из 6-[2-(трет.-бутил-диметил-силанилокси)-этокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламина и сульфонилхлорида из примера 89, раздел б), получали применявшееся выше соединение. МС: 554,3 (M+N).

в) В раствор из 9,9 г 4,6-дихлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидина из примера 1д) в 400 мл этанола добавляли при -78°C приблизительно 500 мл NH_3 . Затем реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при -78°C и в течение 50 ч при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток распределяли между этилацетатом и водой и органическую фазу отделяли. Таким путем получали 8,53 г 6-хлоро-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламина в виде желтых кристаллов. МС: 285 (M).

г) 8,53 г полученного выше соединения добавляли при 50°C в раствор из 0,82 г натрия в 100 мл этиленгликоля. Раствор нагревали в течение 20 ч до 100°C, после чего распределяли между полунасыщенным раствором NH_4Cl и CH_2Cl_2 и смесь разделяли. Таким путем получали 8,3 г 2-[6-амино-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-4-пиримидин-4-илокси]-1-этанола в виде твердого вещества белого цвета, которое без последующей очистки силилировали. С этой целью названное выше вещество (8,3 г) растворяли в 300 мл хлористого метилена, обрабатывали сначала 8,15 г диметиламинопиридина, а затем при комнатной температуре 10,05 г t-бутилдиметилхлорсилана. Реакционный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем фильтровали, раствор концентрировали, остаток от выпаривания распределяли между полунасыщенным раствором NH_4Cl и этилацетатом и органическую фазу отделяли. В результате последующей кристаллизации из хлористого метилена/гексана получали 7 г 6-[2-(трет.-бутил-диметил-силанилокси)-этокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламина. МС: 410 (M- CH_3).

Пример 104

Посредством омыления основанием полученного в примере 103а) соединения получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(2-гидрокси-этокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 2-фторо-фенилкарбаминовой кислоты.

Пример 105

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а) из 2-[4-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-иламиносульфонил]-фенокси]-этилового эфира уксусной кислоты и азида 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[4-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-пиридин-2-илкарбамоилокси)-этокси]-пиримидин-4-илсульфамойл]-фенокси]-этиловый эфир уксусной кислоты. МС: 674,5 (M+N).

Пример 106

Посредством омыления основанием полученного в примере 105 соединения получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(2-гидрокси-

этокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиримидин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 632,4 (M+N).

Пример 107

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида и 2-фторизоцианата получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир 2-фторо-фенилкарбаминовой кислоты. МС: 762,5 (M+N).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), из сульфонилхлорида из примера 99 и 6-[2-(трет.-бутил-диметил-силанилокси)-этокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламина получали применявшееся выше исходное соединение. МС: 525 (M- SO_2Cl).

Пример 108

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида и азида 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиримидин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 745,5 (M+N).

Пример 109

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида и азида 4-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиримидин-4-илкарбаминовой кислоты. МС: 745,6 (M+N).

Пример 110

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида и азида пиразинкарбоновой кислоты получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиразин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 746,4 (M+N).

Пример 111

а) Аналогично примеру 1, раздел а), из фенилизотианата и N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида получали 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир фенилкарбаминовой кислоты. МС: 710,5 (M+N).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), из сульфонилхлорида из примера 99 и 6-[2-(трет.-бутил-диметил-силанилокси)-этокси]-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламина получали применявшееся выше соединение. в)

Применявшийся в б) амин получали из 4,6-дихлоро-5-(3-метокси-фенокси)-пиримидина (описание см. европейскую заявку EP-A-526708) согласно примеру 103, разделы в) и г).

Пример 112

а) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 2-фторизоцианата и этилового эфира 5-[N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)]-пиримидин-4-ил]аминсульфонил]-2-метокси-фенокси уксусной кислоты получали этиловый эфир [5-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(2-фторофенилкарбамоилокси)-этокси]-пиримидин-4-ил]сульфамойл]-2-метокси-фенокси-уксусной кислоты. МС: 621 (M-SO₂Cl).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), из 6-[2-(трет.-бутил-диметил-силанилокси)-этокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламина и этилового эфира (2-метокси-5-хлорсульфонил) фенокси уксусной кислоты (получение описано в европейской заявке EP 526708) получали применявшееся выше исходное соединение. МС: 484 (M-SO₂Cl).

Пример 113

Посредством омыления основанием полученного в примере 112а) соединения получали 5-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(2-фторо-фенил-карбамоилокси)-этокси]-пиримидин-4-ил]сульфамойл]-2-метокси-фенокси-уксусную кислоту. МС: 693,4 (M+H).

Пример 114

а) Аналогично примеру 2, раздел а), из азидо 2-пиридилкарбоновой кислоты и N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминаминовой кислоты. МС: 715,3 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), из 6-[2-(трет.-бутил-диметил-силанилокси)-этокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламина и 4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонилхлорида получали применявшееся выше соединение. МС: 495 (M-SO₂Cl).

в) Применявшийся выше сульфонилхлорид получали аналогично примеру 89, раздел б), из 4-(феноксиацетил)-морфолина и хлорсульфоновой кислоты.

Пример 115

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида и азидо пиразинкарбоновой кислоты получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиразин-2-илкарбаминаминовой кислоты. МС: 716,4 (M+H).

Пример 116

а) Аналогично примеру 2, раздел а), из азидо 2-пиридилкарбоновой кислоты и N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсуль-

фонамида получали 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминаминовой кислоты. МС: 681,3 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Описанное выше исходное соединение получали аналогично примеру 89, раздел в), причем в качестве сульфонилхлорида использовали соединение из примера 114.

Пример 117

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азидо 4-пиридилкарбоновой кислоты и N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-бензолсульфонамида получали 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этокси)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-4-илкарбаминаминовой кислоты. МС: 681,5 (M+H).

Пример 118

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азидо 2-пиридилкарбоновой кислоты и N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонамида получали 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-[4-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминаминовой кислоты. МС: 679,4 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Описанное выше исходное соединение получали аналогично примеру 89, раздел в), причем в качестве сульфонилхлорида использовали 4-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонилхлорид. МС: 558 (M).

в) Вышеназванный сульфохлорид получали согласно примеру 89, раздел б), из 4-(1-оксо-3-фенилпропил)-морфолина и хлорсульфоновой кислоты. МС: 317 (M+H).

Пример 119

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азидо 2-пиридилкарбоновой кислоты и N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-4-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонамида получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминаминовой кислоты. МС: 713,6 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), из 6-[2-(трет.-бутил-диметил-силанилокси)-этокси]-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-иламина и сульфохлорида из примера 118 получали вышеназванное исходное соединение. МС: 557 (M-Cl).

Пример 120

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азидо 2-пиридилкарбоновой кислоты и N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонамида получали 2-[6-[4-метокси-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминаминовой кислоты. МС: 709,5 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), с помощью 4-метокси-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонилхлорида в качестве исходного вещества получали указанное выше соединение. МС: 524 (M-SO₂).

в) Вышеназванный сульфохлорид получали аналогично примеру 89б) из 3-(2-метокси-фенил)-1-морфолин-4-илпропанона и хлорсульфоновой кислоты.

Пример 121

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этоксипиримидин-4-ил)-4-метокси-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонамида] получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-метокси-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 743,4 (M+H).

б) Вышеназванное соединение получали аналогично примеру 89, раздел в), из 6-[2-(трет-бутил-диметил-силанилокси)-этоксипиримидин-4-иламина] и сульфохлорида из примера 120б). МС: 623,6 (M+H).

Пример 122

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этоксипиримидин-4-ил)-4-метокси-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонамида] и азида пиразинкарбоновой кислоты получали 2-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[4-метокси-3-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 744,5 (M+H).

Пример 123

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и N-[6-(2-гидрокси-этоксипиримидин-4-ил)-4-метокси-3-(3-оксо-3-пиперидин-1-ил-пропил)-бензолсульфонамида] получали 2-[5-(4-метокси-фенокси)-6-[4-метокси-3-(3-пиперидин-1-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 707,5 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), при помощи 4-метокси-3-(3-оксо-3-пиперидин-1-ил-пропил)-бензолсульфонилхлорида в качестве компонента реакции получали вышеназванное исходное соединение.

в) Вышеназванный сульфохлорид синтезировали согласно примеру 89б) из 3-(2-метокси-фенил)-1-пиперидин-1-илпропанона и хлорсульфоновой кислоты. МС: 345 (M).

Пример 124

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и N-[6-[2-(гидрокси-этоксипиримидин-4-ил)-4-метокси-3-(3-пиперидин-1-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонамида] получали 2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-[4-метокси-3-(3-пиперидин-1-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 785,5 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), из сульфохлорида из примера 123б) и 6-[2-(трет-бутил-диметил-силанилокси)-этоксипиримидин-4-иламина] получали применявшееся выше соединение. МС: 665,5 (M+H).

в) Вышеназванное исходное соединение получали из 4,6-дихлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидина согласно примеру 103, разделы в) и г). МС: 454 (M-CH₃).

Пример 125

а) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 2-фторизоцианата и N-[6-(2-гидрокси-этоксипиримидин-4-ил)-4-метокси-3-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-этоксипиримидин-4-илокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиридин-4-илокси]-этиловый эфир 2-фторофенилкарбаминовой кислоты. МС: 726,6 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), с помощью 4-метокси-3-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-этоксипиримидин-4-илокси)-бензолсульфонилхлорида в качестве компонента реакции получали указанное выше соединение. МС: 524 (M-SO₂).

в) Вышеназванный сульфохлорид синтезировали согласно примеру 89б) из 2-(2-метокси-фенокси)-1-пиперидин-1-илэтанона.

Пример 126

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и N-[6-(2-гидрокси-этоксипиримидин-4-ил)-4-метокси-2-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонамида] получали 2-[6-[4-метокси-2-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 709,4 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), с помощью 4-метокси-2-(3-морфолин-4-ил-3-оксо-пропил)-бензолсульфонамида в качестве компонента реакции получали указанное выше исходное вещество. МС: 524 (M-SO₂).

в) Вышеназванный сульфохлорид синтезировали аналогично примеру 89б) из 3-(3-метокси-фенил)-1-морфолин-4-илпропанона и хлорсульфоновой кислоты.

Пример 127

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 4-(2-бromo-этоксипиримидин-4-илокси)-N-[6-(2-гидроксиэтоксипиримидин-4-илокси)-5-(2-метокси-фенокси)-4-пиримидинил]-бензолсульфонамида получали 2-[6-[4-(2-бromo-этоксипиримидин-4-илокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 660,3 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Вышеназванное исходное соединение получали согласно примеру 89, раздел в), с помощью 4-(2-бromo-этоксипиримидин-4-илокси)-бензолсульфонилхлорида в качестве компонента реакции. МС: 475 (M-SO₂).

Пример 128

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 3-[4-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илсульфамойл]-фенокси]-пропилового эфира уксусной кислоты получали 3-[4-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(2-пиридин-2-илкарбамоилокси-этокси)-пиримидин-4-илсульфамойл]-фенокси]-пропиловый эфир уксусной кислоты. МС: 654,5 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Применявшееся выше соединение получали согласно примеру 89, раздел в), с помощью 3-(4-хлорсульфонилфенокси)-пропиловый эфир уксусной кислоты в качестве сульфонилхлорида. МС: 534,3 (M+H).

в) Вышеназванный сульфохлорид получали аналогично примеру 89б) из 3-фенокси-1-пропанолата и хлорсульфоновой кислоты.

Пример 129

Посредством омыления щелочью полученного в примере 128а) соединения получали 2-[6-[4-(3-гидрокси-пропокси)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 612,4 (M+H).

Пример 130

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этил)-бензолсульфонамида и азида 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этил)-фенилсульфониламино]-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 695,6 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 89, раздел в), из 4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этил)-бензолсульфонилхлорида получали вышеназванное соединение. МС: 510 (M-SO₂).

в) Применявшийся выше сульфохлорид получали аналогично примеру 89б) из 2-(2-метокси-фенил)-1-(морфолин-4-ил)-этанона и хлорсульфоновой кислоты.

Пример 131

а) Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 4-трет.-бутил-N-[6-(2-амино-этокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и фенилизоцианата получали 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-фенил-уреидо)-этокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС: 526 (M-SO₂Cl).

Получение исходного соединения

б) Аналогично примеру 13), причем этиленгликоль заменяли на этаноламин, и с помощью соединения из примера 20б) получали исходное соединение, указанное выше. МС: 407 (M-SO₂Cl).

Пример 132

Аналогично тому, как это описано в примере 1, раздел а), из 4-трет.-бутил-N-[6-(2-амино-этокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 2-фторизоцианата получали 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-[3-(2-фторо-фенил)-уреидо]-этокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС: 544 (M-SO₂Cl).

Пример 133

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридилкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-амино-этокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получали 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-пиридин-2-ил-уреидо)-этокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС: 627,4 (M+H).

Пример 134

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 4-пиридилкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-амино-этокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получали 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-пиридин-4-ил-уреидо)-этокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС: 627,5 (M+H).

Пример 135

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 3-пиридилкарбоновой кислоты и 4-трет.-бутил-N-[6-(2-амино-этокси)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получали 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-пиридин-3-ил-уреидо)-этокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС: 407 (M-SO₂-C₆N₄N₂O).

Пример 136

Аналогично тому, как это описано в примере 38, окислением полученного в примере 135 соединения получали 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-6-[2-(3-1-окси-пиридин-4-ил-уреидо)-этокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид.

Пример 137

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из 4-трет.-бутил-N-[6-(2-амино-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и азида 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 4-трет.-бутил-N-[5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-6-[2-(3-пиридин-2-ил-уреидо)-этокси]-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамид. МС: 607,4 (M+H).

Получение исходных соединений

б) Аналогично примеру 1, раздел з), с помощью этаноламина вместо этиленгликоля из 4-трет.-бутил-N-[6-хлоро-5-(2-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида (получение описано в европейской заявке EP 510526) получали вышеназванное соединение. МС: 487,5 (M+H).

Пример 138

110 мг N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида растворяли в 3 мл сухого ТГФ, затем добавляли 3 мл 2М раствора СОСl₂ в толуоле. Реакцию продолжали в течение 2 дней при комнатной температуре. Затем растворитель и избыток реагента отгоняли. Остаток растворяли в 2 мл абсолютного диоксана и добавляли 250 мг 2-гидроксиметил-пиридина. Этот раствор выдерживали в течение 2 ч при 70°C, после чего отгоняли летучие компоненты. Образовавшийся остаток хроматографировали на силикагеле с помощью уксусного эфира в качестве элюента. Таким путем получали 70 мг 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(3,5-диметокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-3-ил-

метилового эфира карбоновой кислоты. МС: 627,3 ($M+H^+$).

Пример 139

Аналогично тому, как это описано в примере 138, из 250 мг N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-сульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-2-илметилового эфира карбоновой кислоты. $T_{пл}$ 148-150°C (из EtOH).

Пример 140

Аналогично тому, как это описано в примере 138, из 250 мг N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-2-илметилового эфира карбоновой кислоты. МС: 629,2 ($M-H^-$).

Пример 141

Аналогично тому, как это описано в примере 138, из 175 мг 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 2-гидрометил-пиридина получали 2-[6-(4-трет.-бутил-бензолсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-2-илметилового эфира карбоновой кислоты. ИК: 1751 см^{-1} (сложный эфир C=O).

Пример 142

Аналогично тому, как это описано в примере 138, из 125 мг N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и 3-(гидроксиметилфурана) получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-фуран-3-илметилового эфира карбоновой кислоты. МС: 620 ($M+H^+$).

Пример 143

В раствор из 0,1 г 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида (см. европейскую заявку EP-A-0526708) в 1 мл дихлорметана добавляли 0,3 мл раствора фосгена 20% в толуоле. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 20°C и концентрировали. Остаток обрабатывали в 5 мл толуола 0,183 мл 3-гидроксиметилпиридина и концентрировали. Остаток распределяли между хлороформом и водой, органическую фазу сушили и концентрировали. После хроматографии на силикагеле с помощью дихлорметан/уксусного эфира (соотношение 8:2) и кристаллизации из этанола получали 43 мг 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-3-илметилового эфира карбоновой кислоты. $T_{пл}$ 118-119°C. МС: M=657.

Пример 144

Аналогично тому, как это описано в примере 143, из 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 2-гидроксиметилпиридина получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-

2-илметилового эфира карбоновой кислоты, $T_{пл}$ 122°C, МС: M=657.

Пример 145

Аналогично тому, как это описано в примере 143, из 4-трет.-бутил-N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 4-гидроксиметилпиридина получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиримидин-4-илметилового эфира карбоновой кислоты в виде пены, МС: M=657.

Пример 146

Аналогично тому, как это описано в примере 138, из 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 3-гидроксиметилпиридина получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-3-илметилового эфира карбоновой кислоты.

Пример 147

Аналогично тому, как это описано в примере 138, из 4-трет.-бутил-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2-метил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида и 3-гидроксиметилпиридина получали 2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенилсульфанил)-2-метил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиридин-3-илметилового эфира карбоновой кислоты.

Пример 148

а) Аналогично примеру 2, раздел а), из N-[2-(2-бензилокси-этил)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и азиды 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-2-(2-бензилокси-этил)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминаминовой кислоты. $T_{пл}$ 143°C.

б) Применявшееся выше исходное соединение получали по способу из примера 1, разделы г) и д) и примера 2, разделы б), в) и г), причем в примере 1г) формамидацетат заменяли на 2-бензилоксиэтиламин-гидрохлорид.

Пример 149

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а) из N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-ил]-3-изопропил-4-метокси-бензолсульфонамида и азиды 2-пиридилкарбоновой кислоты получали 2-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(3-изопропил-4-метокси-фенилсульфониламино)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминаминовой кислоты. $T_{пл}$ 191-193°C.

б) Применявшееся выше исходное соединение получали из соединения из примера 1д) с помощью обменной реакции с (4-метокси-3-изопропил-фенилсульфонамидом)-К аналогично примеру 1ж) и посредством последующего гликолиза согласно примеру 1з). $T_{пл}$ 167-168°C.

Пример 150

а) Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из N-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-2-(3-метокси-пропил)-пиримидин-4-ил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамида и азиды 2-пиридилкарбоновой кислоты получа-

ли 2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(3-метокси-пропил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты.

б) Вышеназванное исходное соединение получали аналогично примеру 10, разделы б)-ж), причем в 10б) вместо метоксипропионитрила использовали метоксибутиронитрил. $T_{пл}$ 137°C.

Пример 151

Аналогично тому, как это описано в примере 2, раздел а), из азида 2-пиридинкарбоновой кислоты и 4-диметиламино-N-[6-(2-гидрокси-этокси)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил]-бензолсульфонамида получали 2-[6-(4-диметиламинофенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. МС: 664,4 (М+Н⁺).

Применявшееся выше исходное соединение получали согласно примеру 72, раздел б), с помощью (4-диметиламинобензолсульфонамида)-К в качестве компонента реакции.

Пример 152

Аналогично примеру 1 получали:

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир фуран-3-илкарбаминовой кислоты, МС: 604,9 (М+Н⁺),

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метилсульфанил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 171-172°C (из этанола),

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$: распад при 135°C,

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир фуран-3-илкарбаминовой кислоты, МС: 711,2 (М+Н⁺),

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-метилсульфанил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 155°C (из этанола),

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(3-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 199-200°C,

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 199-200°C (из этанола),

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(4-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 168°C,

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-этокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 188°C,

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-морфолин-4-ил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 219-220°C,

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(3-метокси-фенил)-пири-

мидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 178-179°C (из этанола),

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(3,4,5-триметокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, МС: 748,4 (М+Н⁺),

2-[5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-6-[4-метилсульфанил-3-(морфолин-4-илкарбонил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$: распад при 203°C,

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метилсульфанил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 168-169°C (из этанола),

(RS)-2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2,3-диметокси-пропокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 173-174°C (из EtOH),

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2-метилсульфанил-этокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 158-159°C (из этанола),

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-2-фуран-2-илметокси-5-(2-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, МС: 690,2 (М+Н⁺),

2-[5-(2-метокси-фенокси)-2-(3-метокси-фенил)-6-(4-метилсульфанил-3-морфолин-4-илкарбонил)-фенилсульфониламино]-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, МС: 801,4[(М+Н⁺)],

(RS)-2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2-метилсульфанил-этокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 183°C (из этанола),

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-этокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир тиофен-3-илкарбаминовой кислоты, МС: 695,2 (М+Н⁺),

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-метилсульфанил-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 211-212°C (из этанола),

(RS)-2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлоро-5-метокси-фенокси)-2-(2-метилсульфанил-этокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир тиофен-3-илкарбаминовой кислоты, МС: 727,3 (М+Н⁺),

2-[6-(4-метокси-5-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 188-189°C,

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир тиофен-3-илкарбаминовой кислоты, МС: 677,3 (М+Н⁺),

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир тиофен-2-илкарбаминовой кислоты, МС: 675,3 [(М+Н⁺)],

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо)нилами-
но]-5-(3,5-диметокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-
4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбамино-
вой кислоты,

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо)нилами-
но]-5-(2-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-фенил)-пи-
римидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-ил-
карбаминовой кислоты, $T_{пл}$: распад при 157°C,

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-сульфо)нилами-
но]-5-(2-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-фенил)-пи-
римидин-4-илокси]-этиловый эфир тиофен-3-илкар-
баминовой кислоты, MS : 693,1 $[(M+H)^+]$,

2-[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-6-(1,3-бензоди-
оксол-5-илсульфо)нилами-но]-5-(2-метокси-фенок-
си)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-
2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 185-186°C (из эта-
нола),

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо)нилами-
но]-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-
этиловый эфир пиримидин-2-илкарбаминовой кис-
лоты, MS : 615,2 $[(M+H)^+]$.

2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-фенилсульфо)ни-
ламино]-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир
пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 190°C (из
этанола),

2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метил-фенил-
сульфо)нилами-но]-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-эти-
ловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты,
 $T_{пл}$ 194°C (из этанола),

2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метокси-фенил-
сульфо)нилами-но]-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-эти-
ловый эфир тиофен-3-илкарбаминовой кислоты,
 MS : 649,4 $[(M+H)^+]$,

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфо)нилами-
но]-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-
этиловый эфир пиримидин-2-илкарбаминовой кис-
лоты, MS : 671,4 $[(M+H)^+]$,

2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метокси-фенил-
сульфо)нилами-но]-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-эти-
ловый эфир фуран-2-илкарбаминовой кислоты,
 MS : 635,4 $[(M+H)^+]$,

2-[6-(4-изобутил-фенилсульфо)нилами-но]-5-
(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-
этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кисло-
ты, $T_{пл}$ 176-177°C,

2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метокси-фенил-
сульфо)нилами-но]-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этило-
вый эфир пиазин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$
182-183°C,

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфо)нилами-
но]-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-
этиловый эфир фуран-2-илкарбаминовой кислоты,
 MS : 659,5 $[(M+H)^+]$,

(S)-2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо)нила-
мино]-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2,2-диметил-
1,3-диоксолан-4-илметокси)-пиримидин-4-илокси]-
этиловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кисло-
ты, $T_{пл}$ 178°C (из этанола),

2-[6-(4-метокси-3-морфолин-4-илкарбонил-
фенилсульфо)нилами-но]-5-(2-метокси-фенокси)-2-
(2-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый
эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты, $T_{пл}$:
распад при 147°C,

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо)нилами-
но]-5-(2-метокси-фенокси)-2-пиперидин-1-ил-пирими-
дин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарба-
миновой кислоты, $T_{пл}$ 214-215°C,

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо)нилами-
но]-5-(2-метокси-фенокси)-2-тиоморфолин-4-ил-пи-
римидин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-ил-
карбаминовой кислоты, $T_{пл}$ 210°C,

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо)нилами-
но]-5-(2-метокси-фенокси)-2-проп-2-инилокси-пирими-
дин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарба-
миновой кислоты, $T_{пл}$ 177-178°C,

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо)нилами-
но]-5-(2-метокси-фенокси)-2-пирролидин-1-ил-пирими-
дин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарба-
миновой кислоты, $T_{пл}$: распад при 236°C,

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо)нилами-
но]-5-(2-метокси-фенокси)-2-азепан-1-ил-пиримидин-
4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарбамино-
вой кислоты, $T_{пл}$ 201-202°C.

Пример 153

К 125 мг N-[6-(2-гидрокси-этокси)-2-(2-метокси-
фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-ил]-4-изобутил-бензо-
сульфонамида, растворенных в 2 мл дихлорметана,
по каплям добавляли 3 мл 1,9-молярного раствора
 $SOCl_2$ в толуоле. Через 1 ч реакции при комнатной
температуре образовывался хлорформат. Избыток
реагента отгоняли и остаток растворяли в 5 мл ТГФ.
Затем при энергичном перемешивании добавляли 2
мл 25%-ного раствора гидроксида аммония. Через
15 мин при комнатной температуре образовавшийся
карбамат выделяли. В результате получали 100 мг
2-[6-(4-изобутил-фенилсульфо)нилами-но]-5-(2-меток-
си-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этилового
эфира карбаминовой кислоты. $T_{пл}$ 138-140°C (из про-
стого диэтилового эфира).

Пример 154

Аналогично примеру 153 получали

2-[6-(4-изобутил-фенилсульфо)нилами-но]-5-
(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-
этиловый эфир морфолин-4-карбоновой кислоты,
 $T_{пл}$ 178-179°C (из простого диэтилового эфира),

2-[6-(4-изобутил-фенилсульфо)нилами-но]-5-
(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-
этиловый эфир имидазол-1-карбоновой кислоты,
 $T_{пл}$: распад при 153°C,

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфонил)-5-(2-ме-
токси-фенокси)-2-метилсульфонил-пиримидин-4-и-
локси]-этиловый эфир имидазол-2-карбоновой
кислоты, MS : 646,4 $(M+H)^+$,

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфо)нилами-но]-
5-(2-метокси-фенокси)-2-метилсульфонил-пирими-
дин-4-илокси]-этиловый эфир пиридин-2-илкарба-
миновой кислоты, MS : 672,2 $(M+H)^+$,

трет.-бутиловый эфир (S)-2-[2-[6-(1,3-бензо-
диоксол-5-илсульфо)нилами-но]-5-(2-метокси-фенок-
си)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбонила-
мино]-3-фенил-пропионовой кислоты, MS : 785,4
 $(M+H)^+$,

этиловый эфир (S)-2-[2-[6-(1,3-бензодиок-
сол-5-илсульфо)нилами-но]-5-(2-метокси-фенокси)-
2-фенил-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-
3-фенил-пропионовой кислоты, MS : 757 $(M+H)^+$,

2-[5-(2-метокси-фенокси)-6-(4-метокси-фенил-
сульфо)нилами-но]-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этило-
вый эфир тиазол-2-илкарбаминовой кислоты, MS :
650,3 $[(M+H)^+]$.

Пример 155

Аналогично примеру 138 получали

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфо)нилами-но]-
5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-пиримидин-4-илокси]-

этиловый эфир-1,3-бензодиоксол-5-илметилового эфира карбоновой кислоты, $T_{пл}$ 154-155°C (из этанола),

2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-(2-метокси-фенил)-пиримидин-4-илокси]-этиловый эфир карбоновой кислоты, МС: 692,4 (M+H⁺),

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-пиримидин-3-илметилового эфира карбоновой кислоты, МС: 685,4 [(M-H)⁻],

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-фуран-2-илметилового эфира карбоновой кислоты, МС: 674,4 [(M-H)⁻],

2-[6-(4-трет.-бутил-фенилсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2,2'-бипиримидин-4-илокси]-этиловый эфир-фуран-3-илметилового эфира карбоновой кислоты, МС: 674,4 [(M-H)⁻].

Пример 156

Посредством омыления этилового эфира [S]-2-[2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-3-фенил-пропионовой кислоты с помощью КОН получали (S)-2-[2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-метокси-фенокси)-2-фенил-пиримидин-4-илокси]-этоксикарбониламино]-3-фенил-пропионовую кислоту (твердое вещество белого цвета). МС: 729,3 (M+H⁺).

Пример 157

Путем обработки с помощью 1N HCl в диоксане при 80°C в течение 1 ч из (S)-2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметокси)-пиримидин-4-илокси]-этилового эфира пиримидин-2-илкарбаминаминовой кислоты получали (R)-2-[6-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфониламино)-5-(2-хлор-5-метокси-фенокси)-2-(2,3-дигидрокси-пропокси)-6-(2-гидрокси-этокси)-пиримидин-4-илокси]-этиловый

эфир пиримидин-2-илкарбаминаминовой кислоты, $T_{пл}$ 142-143°C (из этанола).

Пример А

Таблетки, содержащие следующие ингредиенты, могут изготавливаться по обычной методике:

Ингредиенты	На одну таблетку
Соединение 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 по обычной методике:

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

Пример В

Растворы для инъекций могут иметь следующий состав:

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

Пример Г

В 3,5 мл Myglyol 812 и 0,08 г бензилового спирта суспендируют 500 мг соединения формулы I. Эту суспензию помещают в баллончик с дозирующим клапаном. Через клапан в баллончик подают под давлением 5,0 г Freon 12. Благодаря встряхиваниям фреон растворяется в смеси Myglyol-бензиловый спирт. Этот аэрозольный баллончик содержит примерно 100 разовых доз, которые могут вводиться по отдельности.

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

