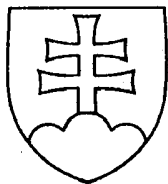


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

779-94

(22) Dátum podania: 28.06.94

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 1924/93

(32) Dátum priority: 28.06.93

(33) Krajina priority: CH

(43) Dátum zverejnenia: 08.03.95

(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 239/69
C 07 D 405/14
C 07 D 401/12
C 07 D 413/14 //
// A 61 K 31/505

(71) Prihlasovateľ: Hoffmann La Roche A. G., Basel, CH;

(72) Pôvodca vynálezu: Breu Volker, Schliengen, DE;
Burri Kaspar, Binningen, CH;
Ramuz Henri, Birsfelden, CH;
Cassal Jean-Marie, Mulhouse, FR;
Clozel Martine, St. Louise, FR;
Hirth Georges, Huningue, FR;
Löffler Bernd-Michael, Oberrimsingen, DE;
Müller Marcel Dr., Frenkendorf, CH;
Neidhard Werner, Bartendorf, FR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Sulfonylaminopyrimidíny

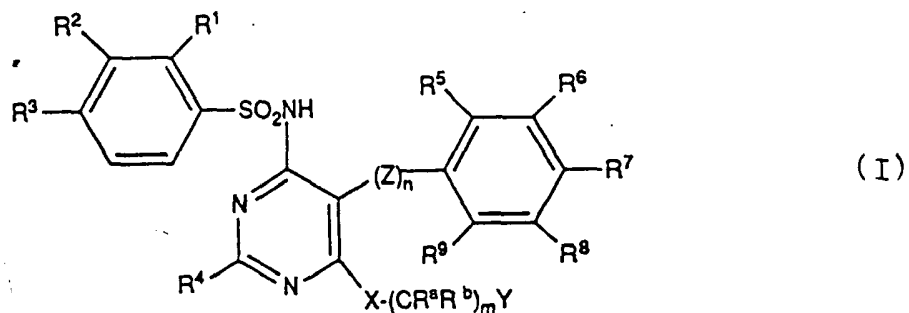
(57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 až R^9 , R^a , R^b , X, Y, Z, m a n majú význam uvedený v opise, môžu byť použité ako liečivá, najmä na liečbu a profylaxiu stavov spojených s endotelínovými aktivitami.

Nové SulfonylaminopyrimidínyOblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových sulfonylaminopyrimidínov a ich použitie ako liečiv.

Podstata vynálezu

Predovšetkým sa predložený vynález týka nových sulfonylaminopyrimidínov so všeobecným vzorcom I



kde

R_1 až R^3 nezávisle od seba zanedmajú vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkyltio, nižší alkenyl, halogén, trifluórmetyl, hydroxy-nižší alkoxy, halogén-nižší alkoxy, cyklo-nižší alkyl, hydroxy-nižší alkyl, amino-nižší alkyl, amino-nižší alkoxy, alkanoylamino-nižší alkoxy, alkanoylamino-nižší alkyl, karboxy-nižší alkoxy, karboxy-nižší alkyl, nižší alkoxykarbonyl-nižší alkyl, nižší alkoxy-karbonyl-nižší alkyl, alkanoyloxy-nižší alkoxy, alkanoyloxy-nižší alkyl, alkoxykarbonyl, karboxy, amino, mono- alebo di-(nižší alkyl)amino alebo zvyšok so vzorcom $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$ alebo $(R^c, R^d)(n-C(O)(CH_2)_{0-4}-$, R^2 a R^3 znamenajú spolu butándienyl, metyléndioxy, etyléndioxy alebo izopropylidéndioxy,

R⁴ znamená vodík, nižší alkyl, cyklo-nižší alkyl, trifluórmetyl, nižší alkoxy, nižší alkinyl, nižší alkyltio, nižší alkyltio-nižší alkyl, nižší alkyltio-nižší alkoxy, hydroxy-nižší alkyl, hydroxy-nižší alkoxy, dihydroxy-nižší alkoxy, nižší alkoxy-nižší alkyl, hydroxy-nižší alkoxy-nižší-alkyl, nižší alkoxy-nižší alkoxy, di-(nižší alkoxy)-alkoxy, hydroxy-nižší alkoxy-nižší alkoxy, nižší alkylsulfinyl, nižší alkylsulfinyl-nižší alkoxy, nižší alkylsulfonyl, 2-metoxy-3-hydroxypropoxy, 2-hydroxy-3-fenylpropyl, amino-nižší alkyl, nižší alkylamino-nižší alkyl, di-nižší alkylamino-nižší alkyl, amino, nižší alkylamino, di-nižší alkylamino, aryl-amino, aryl, aryltio, aryloxy, aryl-nižší alkyl, aryl-nižší alkoxy-nižší alkyl, aryl-nižší alkyl-nižší alkoxy, heterocyklyl, heterocyklyl-nižší alkyl alebo heterocyklylalkoxy,

R⁵ až R⁹ nezávisle od seba znamenajú vodík, halogén, trifluórmetyl, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkyltio, nižší alkylsulfinyl alebo nižší alkylsulfonyl,

R⁶ spolu s R⁵ alebo R⁷ znamenajú butadienyl, metyléndioxy, etyléndioxy alebo izopropylidéndioxy,

R^a a R^b nezávisle od seba znamenajú vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy alebo nižší alkyltio,

R^c a R^d znamenajú nezávisle od seba vodík, nižší alkyl alebo aryl, alebo R^c a R^d spolu s N-atómom, na ktorý sú naviazané tvoria 5 až 7 členný heterocyklický zvyšok,

Y znamená zvyšok $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{10}$,

R¹⁰ znamená nižší alkyl, cyklo-nižší alkyl, hydroxy-nižší alkyl, karboxy-nižší alkyl, nižší alkoxykarbonyl-nižší alkyl, nižší alkanoyloxy-nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, arylkarbamoyl-nižší alkyl, hetero-

cykyl, heterocyklyl-nižší alkyl alebo zvyšok so vzorcom $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{1-4}-$,
 R^{11} znamená vodík alebo zvyšok R^{10} ,
 R^{10} a R^{11} spolu s N-atómom, na ktorý sú naviazané tvoria 5 až 7 členný heterocyklický zvyšok,
Z znamená -O-, -S- alebo $-CH_2-$,
X znamená -O-, -S- alebo -NH-,
n znamená 0 alebo 1 a
m znamená 1, 2 alebo 3,
a ich farmaceuticky prijateľných solí.

Použitý výraz "nižší" označuje skupiny s 1 až 7 C-atómami, výhodne 1 až 4 C-atómami. Alkyl, alkoxy a alkyltioskupiny ako aj alkylskupiny ako časť alkanoylskupín môžu byť priame alebo rozvetvené. Príkladmi takýchto alkylskupín sú metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, sek. a terc. butyl. Halogén znamená fluór, chlór, bróm a jód, pričom výhodný je chlór. Cykloalkylové zvyšky obsahujú 3 až 8 C-atómov ako cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl. Príkladmi arylových zvyškov sú fenyl a substituované fenylové zvyšky, pričom ako substituenty prichádzajú najmä do úvahy halogén, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkyléndioxy, karboxyl a trifluórmetyl. Príkladmi heterocyklických zvyškov sú mono- alebo bicyklické 5-, 6- a 7-členné heterocykly s kyslíkom, dusíkom alebo sírou ako heteroatómy, ako je 2- a 3-furyl, 2-, 4- a 5-pyrimidinyl, 2-, 3- a 4-pyridyl a pyrídyl-N-oxid, 1,2- a 1,4-diazinyl, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-4,4-dioxid, 2,2-dimetyl-1,3-dioxolanyl, 2- a 3-tienyl, izoxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrolyl, pyrolidinyl, piperidinyl, azepanyl, benzofuranyl, benzotienyl, indolyl, purinyl, chinolyl, izochinolyl a chinazolyl, a tieto zvyšky môžu byť substituované napr. 1 alebo 2 nižšími alkyl- alebo nižšími alkoxyskupinami alebo atómami halogénu.

Výhodné skupiny zlúčenín so vzorcom I sú tie, kde $n=1$ a z nich sú výhodné tie, kde $Z = -O-$. X je výhodne $-O-$, Y je výhodne $-OC(O)NR^{10}R^{11}$, m je výhodne 2. Výhodnými zvyškami R^1-R^3 sú vodík, nižší alkyl, cyklo-nižší alkyl, nižší alkyltio, nižší alkoxy, nižší alkenyl, alkanoloxo-nižší alkoxy, hydroxy-nižší alkoxy, nižší alkoxy-karbonyl-nižší lakoxy, halogén-nižší alkoxy, di-(nižší alkyl-amino alebo zvyšky $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$ a $(R^c, R^d)N-C(O)-(CH_2)_{0-4}-$, kde R^c a R^d spolu tvoria piperidino- alebo morfolinozvyšok. Ďalej sú výhodné tie zlúčeniny, kde R^2 a R^3 spolu znamenajú metyléndioxy.

Výhodnými zvyškami R^4 sú vodík, nižší alkyl, nižší alkyltio, fenyl-nižší alkoxy-nižší alkyl, cyklo-nižší alkyl, nižší alkoxy-nižší alkyl, fenyl, nižší alkoxyfenyl, tienyl, pyrimidinyl a morfolino.

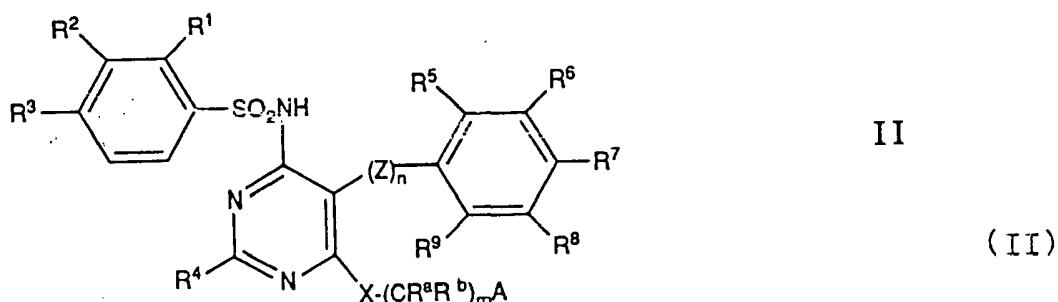
Výhodnými zvyškami R^5 a R^9 sú vodík, halogén a nižší alkoxy. Osobitne výhodné sú tie zlúčeniny, kde $R^5 = \text{halogén}$, R^6 , R^7 a $R^9 = \text{vodík}$, a $R^8 = \text{nižší alkoxy}$. Výhodné zvyšky R^{10} sú nižší alkyl, hydroxy-nižší alkyl, karboxy-nižší alkyl, nižší alkoxykarbonyl-nižší alkyl, nižší alkanoyloxy-nižší alkyl, fenyl, ktorý môže byť substituovaný halogénom, hydroxy, nižším alkylom, nižším alkoxylom, nižším alkoxykarbonylom, nižším alkanoyloxy, trifluórmetylom alebo metyléndioxy; fenylkarbamoyl-nižší alkyl, cyklohexyl; heterocyklické zvyšky ako je pyridyl, pyridyl-N-oxid, N-nižší alkylpyridyl, tienyl, furyl, N-nižší alkylpyrolyl, 1,4-diazinyl; pikolyl, pikolyl-N-oxid, furylmetyl, chinolyl, morfolino-karbonyl, morfolino-karbonyl-nižší alkyl a pyrrolidinokarbonyl-nižší alkyl. R^{11} je výhodne vodík.

Zlúčeniny s vyššie uvedeným vzorcom všeobecným I

sú látky potláčajúce endotelín-receptory. Môžu byť preto použité na liečbu chorôb, ktoré sú spojené s endotelínovými aktivitami, najmä obehových chorôb ako je hypertónia, ischémia, vazospazmu a anigíny pectoris.

Vynález takisto zahrnuje použitie zlúčenín so vzorcom I a ich solí na liečbu uvedených chorôb, ich použitie ako účinných látok pri výrobe liečiv pre uvedené indikácie, ako aj farmaceutických prípravkov, ktoré obsahujú zlúčeniny so vzorcom I alebo ich solí.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom I môžu byť podľa vynálezu vyrobené tak, že sa zlúčenina so vzorcom II



kde R^1 a R^9 , R^a , R^b , X, Z, m a n majú vyššie uvedený význam a A je hydroxy alebo amino,

a) nechá reagovať s izokyanátom so všeobecným vzorcom $R^{10}-NCO$ alebo karbamoylchloridom so vzorcom $(R^{10}R^{11})NCOCl$, kde R^{10} a R^{11} majú význam uvedený v nároku 1, alebo

b) sa nechá reagovať s alkoholom so vzorcom $R^{10}H$, alebo s esterom kyseliny chlórnavčej so vzorcom $R^{10}OC(O)Cl$,

a poprípadе sa v takto získanej zlúčenine so vzorcom I obmenia prítomné substituenty.

Reakcia podľa variantu a) spôsobu sa môže uskutočňovať spôsobom známym pre výrobu karbamátov a močovín z alkoholov popr. amínov. Môže tak reagovať zlúčenina so vzorcom II, kde A znamená hydroxy, s izokyanátom so vzorcom $R^{10}NCO$ vo vhodnom bezvodom organickom rozpúšťadle, napr. uhľovodíku ako je toluén, účelne pri zahrievaní, na zlúčeninu so vzorcom I, kde Y je $-OC(O)NHR^{10}$. Izokyanát môže pritom byť vyrobený in situ, napr. z azidu so vzorcom $R^{10}CON_3$ termickým rozkladom. Zodpovedajúcim spôsobom môžu byť získané použitím zlúčenín so vzorcom II, v ktorom A znamená amino, zlúčeniny so vzorcom I, kde Y = $-NHC(O)NR^{10}$). Alternatívne môžu reagovať zlúčeniny so vzorcom II, kde A je hydroxy, so zlúčeninami so vzorcom $R^{10}R^{11}NC(O)Cl$ pri analogických reakčných podmienkach, na zlúčeniny so vzorcom I, kde Y je zvyšok $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ a zlúčeniny so vzorcom II, kde A je amino, na zlúčeniny so vzorcom I, kde Y je zvyšok $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$.

Podľa spôsobového variantu b) môžu zlúčeniny so vzorcom II, kde A je hydroxy, reagovať s fosgénom a potom s alkoholom so vzorcom $R^{10}OH$ na zlúčeninu so vzorcom I, kde Y je zvyšok $-OC(O)OR^{10}$. Namiesto fosgénu môže byť použitá soľ fosgénu ako difosgén ($Cl-COCCl_3$) alebo trifosgén ($CO(OCCl_3)_2$). Analogicky sa získa zo zlúčenín so vzorcom II s A = amino, zlúčenina so vzorcom I s Y = $NHC(O)-OR^{10}$. Fosgén sa pritom účelne použije ako roztok v inertnom, bezvodom organickom rozpúšťadle, napr. uhľovodíku ako je toluén. Reakcia s fosgénom môže byť uskutočnená pri teplote miestnosti. Ako medziprodukt získaný chlorid kyseliny sa bezprostredne nechá reagovať s alkoholom $R^{10}OH$, výhodne pri zahrievaní.

V takto získaných zlúčeninách so vzorcom I môžu byť premenené prítomné substituenty. Napríklad môžu byť esterové skupiny zmydelnené alebo redukované na alkoholové skupiny; N-heterocyklické zvyšky, ako pyridylzvyšky môžu byť N-oxidované alebo N-alkylované; skupiny karboxylových kyselín môžu byť prevedené na ester alebo amid. Konečne môžu byť zlúčeniny so vzorcom I prevedené na soli, napríklad soli alkalických kovov ako sú Na- a K soli, alebo soli kovov alkalických zemín ako sú Ca- alebo Mg-soli. Všetky tieto operácie môžu byť pripravené o sebe známym spôsobom.

Zlúčeniny používané ako východiskové látky sú všeobecne známe, napr. z európskych patentových publikácií EP-A-0526708 a EP-A-510526 alebo môžu, ak jednotlivo nie sú známe alebo ich výroba je popísaná ďalej, byť vyrobené analogicky ďalej popísaným spôsobom.

Účinnosť zlúčenín so vzorcom I potláčať endotelín-receptory môže byť dokázaná v nasledujúcich pokusoch:

I: Potláčanie väzby endotelínu na rekombinantný ET_A-receptor

cDNA, ktorá kóduje ľudský ET_A-receptor z ľudskej placenty, sa klonuje (M. Adachi, Y.Y-Yang, Y. Furuchi a C-Miyamoto, BBRC 180, 1265-1272) a exprimuje sa v systéme bakulovírus-bunky hmyzu. Bakulovírusom infikované bunky hmyzu z 231 fermentora sa 60 hodín po infekcii odstredia (3000 x g, 15 minút, 4 °C) v tris-pufri (5 mM, pH 7,4, 1 mM MgCl₂) resuspendujú a opäť sa odstredia. Po novom resuspendovaní a odstredení sa bunky suspendujú v 800 ml rovnakého pufri a zmrazia sa pri -120 °C. Rozrušenie buniek sa uskutoční roztopením suspenzie v tejto hypotónnej práškovej zmesi. Po opakovanom cykle zmrazenia/roztopenia

sa suspenzia homogenizuje a odstredí (25000 x g, 15 minút, 4 °C). Po suspendovaní v tris-pufri (75 mM, pH 7,4, 25 mM MgCl₂, 250 mM sacharózy) sa skladujú 1 ml podiely (obsah proteínu asi 3,5 mg/ml) pri -85 °C.

Pre väzbovú skúšku sa zmrazené membránové preparáty roztavia a po 10 min odstredenia pri 2500 g pri 20 °C sa resuspendujú v Assay-pufri (50mM tris-pufer pH , 7,4, obsahujúci 25 mM MnCl₂, 1 mM EDTA a 0,5 % hovädzieho sérového albumínu). 100,ul tejto membránovej suspenzie, obsahujúcej 70,ug proteínu sa inkubuje s 50,ul ¹²⁵I-endotelínu (špec. aktivita 2200 Ci/mmol) v Assay-pufri (25000 cpm, končená koncentrácia 20 pM) a 100,ul Assay-pufri, ktorý obsahuje premenné koncentrácie testovanej zlúčeniny. Inkubácia sa uskutočňuje 2 hodiny pri 20 °C alebo 24 hodín pri 4 °C. Delenie voľných a na membrány naviazaných rádioligandov sa uskutočňuje filtráciou cez filter zo sklenených vlákien.

V tabuľke 1 je uvedená týmto pokusným usporiadaním dosiahnutá potláčacia účinnosť zlúčenín so vzorcom I ako IC₅₀, tj, ako koncentrácia /,uM/, ktorá je dostačujúca na 50% potlačenie väzby ¹²⁵I-endotelínu.

Tabuľka 1

| Zlúčenina z príkladu | IC ₅₀ /,uM/ |
|----------------------|------------------------|
| 10 | 0,001 |
| 70 | 0,006 |
| 75 | 0,003 |
| 120 | 0,007 |
| 134 | 0,044 |
| 140 | 0,009 |

II. Potlačenie endotelínom indukovaných kontrakcií na krúžkoch izolovanej potkanej aorty

Z torakálnej aorty dospelých potkanov Wistar-Kyoto sa narežú krúžky s dĺžkou 5 mm. Endotel sa z vnútornej plochy odstráni ľahkým trením. Každý krúžok sa zavesí pri 37 °C v 10 ml Krebs-Henseleit-roztoku pri planení 95% O₂ a 5% CO₂ v izolovanom kúpeli. Izometrické napätie krúžku sa meria. Krúžky sa napínajú napätím 3 g. Po 10 minútach inkubácie s testovanou zlúčeninou alebo vehikulom sa pridajú kumulatívne dávky endotelínu-1. Aktivita testovanej zlúčeniny sa stanoví podľa pozorovaného posunu doprava na krivke dávka-účinnosť endotelínu I za prítomnosti rôznych koncentrácií antagonistu . Tento posun doprava (alebo tiež "dose ratio", DR) zodpovedá pritom quocientom z EC₅₀-hodnôt endotelínu-1 za prítomnosti a neprítomnosti antagonistu, pričom EC₅₀-hodnota označuje potrebnú endotelínovú koncentráciu pre pre polovicu maximálnej koncentrácie.

Z "dose ratio" DR sa pomocou počítačového programu spočíta pre každú jednotlivú krivku dávka-účinnosť zodpovedajúca pA₂-hodnota podľa ďalej uvedenej rovnice, ktorá predstavuje hodnotu pre aktivitu testovanej zlúčeniny.

$$pA_2 = \log(DR-1) - \log(\text{koncentrácia antagonistu})$$

EC₅₀ endotelínu za neprítomnosti testovaných zlúčenín je 0,3 nM.

Hodnoty pA₂ získané so zlúčeninami so vzorcom I sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

| Zlúčenine z príkladu | dávkový pomer (posun doprava) |
|----------------------|----------------------------------|
| 10 | 8,2 |
| 70 | 9,0 |

Tabuľka 2 pokračovanie

| Zlúčenina z príkladu | dávkový pomer (posun doprava) |
|----------------------|----------------------------------|
| 75 | 7,3 |
| 120 | 7,2 |
| 134 | 7,3 |
| 140 | 7,0 |

III. In vivo aktivita zlúčenín so vzorcom I môže byť predstavená v patofyziologicky relevantnom modeli na potkanoch, ako je uvedené ďalej:

"Stroke-prone", spontánne-hypertenzívnym potkanom sa pod anestéziou implantuje telemetrický systém (PA-C40 implantát), na meranie kontinuálneho arteriálneho krvného tlaku a srdcovej frekvencie. Po operácii sa zvieratám ponechajú na zotavenie 2 týždne.

Telemetrické merania ukazujú, že priemerný arteriálny tlak krvný sa zvýši a je to asi 190 mm Hg. Zodpovedajúca testovaná zlúčenina (30 mg/kg v arabskej gume) sa potom podá pomocou sondy a krvný tlak sa kontinuálne registruje. Pritom sa ukazuje, že zlúčeniny so vzorcom I spôsobujú zníženie krvného tlaku, pričom podanie samej arabskej gummy (placebo-kontrola) nemá na krvný tlak žiadny významný vplyv.

Hodnota dosiahnutá so zlúčeninou podľa vynálezu so vzorcom I je uvedená v tabuľke 3.

Tabuľka 3

| Zlúčenina z príkladu | % poklesu priemerného arteriálneho krvného tlaku (mm Hg) |
|----------------------|--|
| 70 | 30 |

Zlúčeniny so vzorcom I môžu byť na základe svojej schopnosti potláčať väzbu endotelínu, použité ako prostriedok pre liečbu chorôb, ktoré sú spojené s vazokonstrikciou zvýšenými procesmi. Príkladmi takýchto chorôb sú vysoký krvný tlak, koronárne choroby, srdcová nedostatočnosť, renálna a myokardiálna ischemia, obličková nedostatočnosť, dialýza, cerebrálna ischemia, mozgový infarkt, migréna, subarachnoidálna hemorágia, Raynaudov syndróm a pulmonárny vysoký tlak. Môžu poprípade nájsť použitie pri ateroskleróze, zabránení restenóze po balónikom indukovanej dilatácii ciev, zápaloch, žalúdočnom a dvanástnikovom vrede, ulcus cruris, Gram-negatívnej sepse, šoku, glomerulonefritíde, obličkovej kolike, glaukóme, astme, pri terapii a profylaxii diabetických komplikácií a komplikácií pri podávaní cyklosporínu ako aj iných^Saktivitami endotelínu spojených chorôb.

Zlúčeniny so vzorcom I môžu byť podávané orálne, rektálne, parenterálne napr. intravenózne, intramuskulárne, subkutánne, intratekálne alebo transdermálne, alebo sublinguálne alebo ako oftalmologické prípravky alebo ako aerosol. Príkladmi takýchto foriem sú kapsuly, tablety, orálne podávané suspenzie alebo roztoky, čípky, injekčné roztoky, očné kvapky, masti alebo sprejové roztoky.

Výhodnou formou použitia je intravenózna, intramuskulárna alebo orálna aplikácia. Dávkovania, v ktorých sa podávajú zlúčeniny so vzorcom I v účinných množstvách, závisia od druhu špecifickej účinnej látky, veku a stavu pacienta a od spôsobu aplikácie. Všeobecne prichádzajú do úvahy dávkovania asi 0,1 až 100 mg/kg telesnej hmotnosti na deň. Preparáty, obsahujúce zlúčeniny so vzorcom I môžu obsahovať inertné alebo tiež farmakodynamicky aktívne prísady. Tablety alebo granuláty napr. obsahujú množstvo spojív, plnív, nosičov alebo riedidiel. Kvapalné príprav-

ky môžu byť napríklad vo forme sterilného, s vodou miešateľného roztoku. Kapsuly môžu okrem účinnej látky navyše obsahovať plnivo alebo riedidlo. Môžu ďalej byť prítomné prísady zlepšujúce chuť, ako aj obvyklé konzervačné, stabilizačné, zvlhčujúce a emulgujúce látky, ďalej tiež soli na úpravu osmotického tlaku, pufre a iné prísady.

Vyššie uvedené nosiče a riedidlá môžu byť tvorené organickými alebo anorganickými látkami, napr. vodou, želatínou, mliečnym cukrom, škrobom, stearátom horečnatým, talkom, arabskou gumou, polyetylénglykolmi a podobne. Predpokladom je, aby všetky pomocné látky použité pri výrobe prípravku boli netoxické.

Nasledujúce príklady ďalej osvetľujú predložený vynález. Použité skratky znamenajú: THF tetrahydrofurán, DMSO dimetylsulfoxid, MeOH metanol, t.v. teplota varu, a t.t. teplota topenia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

a) K 121,5 mg N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)pyrimidín-4-yl/-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-6-sulfónamidu rozpusteného v 1 ml suchého toluénu sa pridá 57 mg 3-pyridyl-izokyanátu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri 100 °C. Potom sa roztok vloží na stípec silikagélu a elúuje sa pomocou EtOAc. Získa sa pyridín-3-ylkarbamínová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy/-6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-6-ylsulfonfylamino)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, biely prášok, MS:m/e=630,4(M+H)⁺.

Výroba východiskovej zlúčeniny

b) 3-Metoxyfenyl sa prevedie podľa postupu M. Julia a I. de Rosnaya, *Chimie Thérapeutique* 5(1969), 334 na 2-chlór-5-metoxyfenyl sulfurylchloridom.

c) 18,2 g 2-chlór-5-metoxyfenolu sa rozpustí v 150 ml sušeného metanolu. Pridá sa 9,3 g MeONa, potom 25 g dimetylésteru kyseliny chlórimalónovej. Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri 50 °C. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa zvyšok v oddeľovacom lieviku rozdelí medzi toluén a vodu a premyje sa do neutrálnej reakcie. Po kryštalizácii z etanolu sa získa (2-chlór-5-metoxy)fenoxy-dimetylmalonát, biele kryštály s t.t. 68-69 °C.

d) 1,43 g Na sa rozpustí v 70 ml MeOH. Potom sa pridá 5,6 g (2-chlór-5-metoxy)fenoxy-dimetylmalonátu a 2,29 g formamidín-acetátu; reakčná zmes sa mieša 1,5 hodiny pod refluxom. Potom sa rozpúšťadlo oddestiluje, zvyšok sa vyberie do vody, vodná fáza sa extrahuje etylacetátom, organická fáza sa odloží a vodná fáza sa okyslí kyselinou octovou na pH 4, pričom sa vylúči 5-(2-chlór-5-metoxy)fenoxy-4,6-(1H,5H)-pyrimidindión, biely prášok. MS: m/e=268 (M).

e) Zmes 3,75 g 5-(2-chlór-5-metoxy)fenoxy-4,6(1H,5H)-pyrimidindiónu, 5,4 g N-etyldiizopropylamínu, 12,5 ml POCl₃ v 20 ml dioxánu sa mieša pod refluxom 18 hodín. Po oddestilovaní prchavých zložiek sa zvyšok rozdelí medzi etylacetát a vodu a premyje sa do neutrálnej reakcie. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa zlúčenina prečistí na silikagéli pomocou CH₂Cl₂ ako elučného činidla. Po kryštalizácii z EtOH sa získa 4,6-dichlór-5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-pyrimidín ako biele kryštály s t.t. 88-99 °C.

f) Vyrobí sa Vilsmeierovo činidlo, v ktorom sa za chladenia ľadom pridá 29 g sulfurylchloridu k 15,7 g DMF. Potom

sa prikvapká 27,3 g 1,2-etyléndioxybenzenu. Po skončení pridávania sa reakčná zmes mieša 1 hodinu pri 100 °C. Potom sa roztok naleje na ľad a vytvorený sulfurylchlorid sa extrahuje pomocou CH₂Cl₂. Po oddestilovaní dichlórmetánu sa zvyšok vyberie do THF. Pridá sa 10 ml 25% roztoku NH₄OH a mieša sa počas 0,5 hodiny. Vytvorený 1,4-benzodioxán-6-sulfónamid sa kryštalizuje z etylacetátu. Získajú sa ľahko žlté kryštály. Sulfónamid sa prevedie na K-sol' prídavkom stechiometrického množstva KOH.

g) 917 mg 4,6-dichlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidínu a 1,29 g soli 1,4-benzodioxán-6-sulfónamidu z lf) sa rozpustí v 4 ml DMSO. Po 1 hodine pri 100 °C je reakcia skončená. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa zvyšok rozdelí medzi 1N HCl a etylacetát. Po izolácii reakčného produktu sa kryštalizuje N-/6-chlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-2,3-dihydro-1,4-benzodioxán-6-sulfónamid z propanolu, t.t. 185-186 °C.

h) 485 mg N-/6-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-2,3-dihydro-1,4-benzodioxán-6-sulfónamidu sa pridá k roztoku glykolátu sodného (115 mg Na v 2 g etylénglykolu). Nechá sa 1 hodinu reagovať pri 100 °C. Po izolácii sa reakčný produkt chromatografuje na silikagéli dichlórmetánom-dietyléterom (1:1 obj.) ako elučným činidlom. Kryštalizuje sa z diizopropyléteru a získa sa N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-2,3-dihydro-1,4-benzodioxán-6-sulfónamid ako biele kryštály s t.t. 180 až 181 °C.

Príklad 2

a) Roztok 100 mg azidu kyseliny 4-pyridylkarboxylovej v 2 ml absolútneho toluénu sa počas 1 hodiny udržuje pri

100 °C, pričom sa vytvorí zodpovedajúci izokyanát. Pridá sa potom 100 mg N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a nechá sa reagovať pri tejto teplote 2 hodiny. Potom sa reakčný roztok zavedie na stípec silikagélu a elúuje sa etylacetátom. Získaná pyridín-4-alkarbamylkyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonlamino)-5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer sa kryštalizuje z CHCl₃ t.t. 230 °C (rozkl.).

Výroba východiskovej zlúčeniny

b) (1,3-Benzodioxol-5-sulfónamid)-K sa vyrobí spôsobom podľa príkladu 1, odst. f) z 1,3-benzodioxolu.

c) 458 mg 4,6-dichlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidínu a 574 mg (1,3-benzodioxol-5-sulfónamid)-K sa nechajú reagovať na N-/6-chlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid. Biele kryštály (z eOH). t.t. 230 °C.

d) 470,3 g zlúčeniny z 2c) sa prevedie Na-glykolátom v etylénglykole na N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid. Biele kryštály, t.t. 164 °C.

e) 6,15 g kyseliny izonikotínovej a 5,55 g trietylamínu sa rozpustí v 50 ml acetónu. K tomuto roztoku ochladenému na -10 °C sa prikvapká 6 g etylesteru kyseliny chlór-mravčej. Po 2 hodinách pri 0 °C sa prikvapká roztok 5 g NaN₃ v 20 ml vody. Po 1 hodine pri teplote miestnosti sa pevná látka odfiltruje a odloží. Roztok sa oddestiluje pri teplote miestnosti a zvyšok sa extrahuje dichlórmetá-

nom. Po sušení nad MgSO_4 sa oddestiluje rozpúšťadlo a zvyšná kvapalina sa filtruje cez silikagél dichlórmetánom ako elučným činidlom. Získa sa azid kyseliny 4-pyridylkarboxylovej ako bezfarebná kvapalina, ktorá kryštalizuje v chladiči s hlbokou teplotou ($-18\text{ }^\circ\text{C}$).

IR: 2141, 2190 cm^{-1} (N_3).

Príklad 3

a) Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 100 mg N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 100 mg azidu kyseliny 3-pyridylkarboxylovej pyridín-3-karbamylkyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. 114-115 $^\circ\text{C}$ (rozkl.)

Výroba východiskových zlúčenín

b) Azid 3-pyridylkarboxylovej kyseliny sa vyrobí spôsobom podľa príkladu 2, odst. c) z kyseliny nikotínovej.

IR: 2137, 2179 cm^{-1} (N_3).

Príklad 4

a) Analogicky ako v príklade 2 sa získa z 250 mg N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 225 mg azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-2-karbamylkyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. 206 $^\circ\text{C}$ (rozkl.).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Azid kyseliny 2-pyridylkarboxylovej sa vyrobí spôsobom

bom podľa príkladu 2, odst. e) z kyseliny pikolínovej.

Príklad 5

a) Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 100 mg 4-terc.-butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-metoxymetyl/-benzénsulfónamidu a 100 mg azidu kyseliny 3-pyridyl-karboxylovej pyridín-3-karbamylkyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy)fenoxy)-2-metoxymetyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS:m/e= 672,6 (M+H)⁺.

Výroba východiskovej zlúčeniny

b) 16 g metoxyacetonitrilu a 11,45 g etanolu sa rozpustí v 50 ml dietyléteru. Roztok sa pri 0 °C nasýti sušeným HCl. Tento roztok sa nechá stáť 3 dni pri teplote miestnosti. Potom sa rozpúšťadlo oddestiluje a pritom dochádza ku kryštalizácii. t.t. 122 °C (rozkl.).

c) 15,3 g hydrochloridu imidoesteru z b) sa rozpustí v 25 ml metanolu. Naraz sa prileje 15,4 ml 6,5N NH₃-roztoku v metanole, tvorí sa pritom zrazenina, ktorá sa rýchlo rozpúšťa. Roztok sa nechá stáť 24 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa rozpúšťadlo oddestiluje a dochádza pritom ku kryštalizácii.

d) Analogicky ako v príklade 1, odst. d) sa získa z 5,1 g hydrochloridu metoxy-metyl-amidínu a 11,2 g (2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-dimetylmalonátu 2-metoxymetyl-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy-4,6(1H,5H)-pyrimidíndión ako biely prášok. MS: 312 (M).

e) Analogicky ako v príklade 1 odst. e) sa získa 4,6-di-

chlór-2-metoxymetyl-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín,
t.t. 105 °C (z EtOH).

f) Analogicky ako v príklade 1 odst. g) sa získa z dichlo-
ridu z e) a (4-terc.butyl-benzénsulfónamidu)-K 4-terc.bu-
tyl-N-/6-chlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxymetyl-
pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid. MS: 526 (M+H⁺).

g) Analogicky ako v príklade 1, odst. h) sa získa z 0,3
g zlúčeniny z príkladu 5, odst. f) 4-terc.butyl-N-/5-(2-
-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-metoxymetyl-
-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid. MS: 551 (M).

Príklad 6

Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 100 mg 4-
-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-
-etoxy)-2-metoxymetyl-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu
a 100 mg azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-2-
-karbamylykyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonlamino)-
-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxymetyl-pyrimidín-4-
-yloxy/-etyl-ester, t.t. 174 až 175 °C (z EtOH).

Príklad 7

a) Analogicky ako v príklade 2 sa z 200 mg N-/5-(2-chlór-
-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-metoxymetyl-pyri-
midín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 165 mg azidu
kyseliny 2-pyridyl-karboxylovej pyridín-2-karbamylyk-
selina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonlamino)-5-(2-chlór-
-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxymetyl-pyrimidín-4-yloxy/-etyl-
ester, t.t. 160-162 °C.

Výroba východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 1, odst. g) sa získa zo 700

mg 4,6-dichlór-2-metoxymetyl-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-
-pyrimidínu a 766 mg (1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu)-K
N-/6-chlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxymetylpyri-
midín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid. t.t. 114 až 116
°C (EtOH).

c) Analogicky ako v príklade 1, odst. h) sa táto zlúčení-
na prevedie na N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-
-etoxy)-2-metoxymetyl-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sul-
fónamid.

Príklad 8

Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 125 mg N-
-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimi-
dín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 90 mg azidu ky-
seliny 1-metyl-pyrol-2-karboxylovej 1-metylpyrol-2-karba-
mylkyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-
-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,
MS: 618,3 (m+H⁺).

Azid kyseliny 1-metyl-pyrol-2-karboxylovej sa zís-
ka z 1-metyl-pyrol-2-karboxylovej kyseliny pomocou spôso-
bu podľa príkladu 2e) ako bezfarebná kvapalina. IR: 2132
cm⁻¹ (N₃).

Príklad 9

Analogicky ako v príklade 2 sa získa z 95 mg 4-terc.-
butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-
-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a 90 mg azidu kyseliny
1,3-benzodioxol-5-karboxylovej 1,3-benzodioxol-5-ylkarba-
minová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-
-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer
MS: 671,4 (M+H⁺).

Azid kyseliny 1,3-benzodioxol-5-karboxylovej sa získa tak, že sa vychádza zo zodpovedajúcej kyseliny karboxylovej spôsobom podľa príkladu 2e. IR: $2144 \text{ cm}^{-1}(\text{N}_3)$.

Príklad 10

a) Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 100 mg N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-(2-metoxyetyl)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 80 mg azidu kyseliny 2-pyridyl-karboxylovej pyridín-2-yl-karbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2-metoxyetyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. $156 \text{ }^\circ\text{C}$ (z EtOH).

Výroba východiskových zlúčenín

a) Analogicky ako v príklade 5, odst. b) sa získa z HCl.metoxypropionitrilu a etanolu hydrochlorid metoxyetylimidoetylexeru. MS: 116 (M-CH₃).

c) Analogicky ako v príklade 5, odst. c) sa získa hydrochlorid metoxyetylamidínu.

d) Analogicky ako v príklade 1 odst. d) sa získa zo 4,16 g amidín-hydrochloridu z 10c) a 8,66 g (2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-dimetyl-melonátu (2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxyetyl-4,6(1H,5H)-pyridmíndión. MS: 326(M).

e) Spôsobom podľa príkladu 1 odst. e) sa prevedie pyrimidíndión na 4,6-dichlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxyetylpyrimidín. t.t. $66,5\text{-}67,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (z EtOH).

f) Z 727 mg dichloridu z 10e) a 718 mg (1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu)-K sa získa N-/6-chlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2-metoxy-etyl)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-

-5-sulfónamid. t.t. 154 až 155 °C (z MeOH).

g) Analogicky ako v príklade 1 odst. h) sa zlúčenina z 10f) prevedie na N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-(2-metoxyetyl)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid. t.t. 135 až 136 °C (z dietyléteru).

Príklad 11

Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 100 mg 4-terc. butyl-N/(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a 122 mg azidu kyseliny tiofén-3-karboxylovej tiofén-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 633,2 ($M+H^+$).

Azid kyseliny tiofén-3-karboxylovej sa získa z kyseliny tiofén-3-karboxylovej podľa postupu z príkladu 2 odst. e) ako bezfarebná kvapalina, ktorá v mraziarni (18 °C) kryštalizuje. IR: 2139, 2273 cm^{-1} (N_3).

Príklad 12

Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 100 mg N-/(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 122 mg azidu kyseliny tiofén-3-karboxylovej tiofén-3-yl-karbamylkyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 621,2 ($M+H^+$).

Príklad 13

a) Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 100 mg N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 82

-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 89 mg azidu kyseliny tiofén-3-karboxylovej tiofén-3-ylkarbamínová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxymetyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 665,1 ($M+H^+$).

Príklad 15

a) Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 150 mg N-/2--chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 139 mg azidu kyseliny tiofén-2-karboxylovej tiofén-2-ylkarbamylkyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 621,3 ($M+H^+$), t.t. 175 °C (rozkl.).

b) Azid kyseliny tiofén-2-karboxylovej sa vyrobí postupom podľa príkladu 2 odst. e) z kyseliny tiofén-3-karboxylovej.

Príklad 16

Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 125 mg N-/(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-(metoxy-etyl)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 103 mg azidu kyseliny tiofén-3-karboxylovej tiofén-3-ylkarbamínová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2-metoxy-etyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 679,3 ($M+H^+$).

Príklad 17

a) Analogicky ako v príklade 2 sa získa z 200 mg N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(4-metoxy-fenyl)-

-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 195 mg azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-2-alkarbami-nová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(4-metoxy-fenyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, t.t. 217-218 °C (z EtOH).

Výroba východiskových zlúčenín:

b) Analogicky ako v príklade 5 dost. b) sa získa z 4 metoxy-fenylkyanidu, metanolu a HCl hydrochlorid 4-metoxyfenyl-metylimidoesteru. MS: 165 (M).

c) Táto zlúčeniny sa nechá reagovať s NH_3 na 4-metoxy-fenylamidiín-hydrochlorid. MS: 150 (M).

d) Analogicky ako v príklade 1 odst. d) sa získa z 7,63 g (2-metoxy-fenoxy)-dimetylmalonátu a 5,6 g (4-metoxy-fenyl)-amidín-hydrochloridu 2-(4-metoxyfenyl)-5-(2-metoxy-fenoxy)-4,6(1H,5H)-pyrimidíndión. MS: 340 (M).

e) Analogicky ako v príklade 1 odst. c) sa získa 4,6-dichlór-2-(4-metoxy-fenyl)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín. t.t. 113 až 114 °C (EtOH).

f) Analogicky ako v príklade 1 odst g) sa získa zo 755 mg zlúčeniny zo 17e) a 765 mg (1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu)-K,N-/6-chlór-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(4-metoxy-fenyl)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid. t.t. 187 až 188 °C (z EtOH).

g) Analogicky ako v príklade 1 odst h) sa získa z 542 mg zlúčeniny 17f) a Na-glykolátu N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(4-metoxy-fenyl)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid. MS: 567 (M).

Príklad 18

a) Analogicky ako v príklade 2 sa získa z 200 mg N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 165 mg azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer. t.t. 187 °C (z EtOH).

Výroba východiskovej zlúčeniny

b) Analogicky ako v príklade 1 odst. g) sa získa z 1,4 g 4,6-dichlór-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidínu a 1,9 g (1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu)-K N-/6-chlór-(2-metoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid. t.t. 185 až 186 °C.

c) Analogicky ako v príklade 1 odst. h) sa získa z 1,5-zlúčeniny z 18b) a Na-glykolátu N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid. t.t. 159,5 až 160 °C.

Príklad 19

a) Analogicky ako v príklade 2 sa získa zo 125 mg N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(3,5-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 75 mg azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-2-ylkarbamylkyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(3,5-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 612,3 (M+H⁺). t.t. 212 °C (rozkl.).

Výroba východiskovej zlúčeniny

b) Analogicky ako v príklade 1 odst. g) sa získa z 1,2 g 4,6-dichlór-5-(3,5-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidínu a 1,45 g

(1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu)-K N-/6-chlór-5-(3,5-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid. t.t. 167-168 °C.

c) Analogicky ako v príklade 1 odst.h) sa získa z 0,31 g zlúčeniny z 19b) N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(3,5-dimetoxy-fenoxy)pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid. t.t. 182 °C (z etylacetátu).

Príklad 20

a) Analogicky ako v príklade 1, odst a) sa získa z 0,44 ml 3-fluórfenylizokyanátu a 100 mg p-terc. butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamidu 3-fluórfenylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 644 (M).

Výroby východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 1g) sa získa zo 4 g 4,6-dichlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidínu z príkladu 1e) a 7,1 g (4-terc.butylbenzénsulfónamidu)-K p-terc.butyl-N-/6-chlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamid. t.t. 152 až 153 °C.

c) Analogicky ako v príklade 1h) sa získa z 2,55 g chloridu z príkladu 20b) a 0,85 g sodíka v 30 ml etylénglykolu p-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamid. t.t. 140 °C.

Príklad 21

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,044 ml 2-fluórfenylizokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-

-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu 2-fluórfenylkerbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 644 (M).

Príklad 22

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,042 ml fenyilizokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu fenylkerbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.-butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 627,4 (M+H).

Príklad 23

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa zo 60 mg 4-chlórfenyilizokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu 4-chlór-fenylkerbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 661,3 (M+H).

Príklad 24

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 50 mg 3-metoxyfenylizokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamidu 3-metoxy-fenylkerbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 657,3 (M+H).

Príklad 25

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,056 ml 4-trifluórmetylfenyilizokyanátu a 100 mg p-terc.-

butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-
-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamidu 4-trifluórmetyl-fenyl-
karbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylami-
no)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etyles-
ter MS: 695,3 (M+H).

Príklad 26

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z
69 mg 2-karbometoxyfenylizokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-
-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-py-
rimidinyl/-benzénsulfónamidu metylester kyseliny 2-/2-/6-
-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy)-
-pyrimidín-4-yloxy/etoxykarbonylamino/-benzoovej, MS: 685,3
(M+H).

Príklad 27

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z
0,05 ml 3-metylfenylizokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-
-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimi-
dinyl/-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimi-
dinyl/-benzénsulfónamidu 3-tolylkarbaminová kyselina 2-
-(6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-
-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 640 (M).

Príklad 28

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z
58 mg azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a 100 mg p-terc,-
butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-
-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová
kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-
-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 628,4
(M+H).

Príklad 29

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z 59 mg azidu 2-pyrazínkarboxylovej kyseliny a 100 mg p-terc.-butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu pyrazín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 408 (M-C₅H₄N₃O₃SCl).

Príklad 30

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z 58 mg azidu 3-pyridylkarboxylovej a 100 mg p-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu pyridín-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 628,4 (M+H).

Príklad 31

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z 58 mg azidu 4-pyridylkarboxylovej kyseliny a 100 mg p-terc.-butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester.

Príklad 32

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,052 ml 2-metoxyfenylizokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamidu 2-metoxy-fenoxykarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-

-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylexer, MS: 656(M).

Príklad 33

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-acetoxifynylkarboxylovej a 100 mg p-terc.-butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxifynoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyly/benzénsulfónamidu kyselina octová 2-/2-/(6-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxifynoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-fenylester, MS: 642 (M-C₂H₂O).

Príklad 34

90 mg zlúčeniny z príkladu 33 sa rozpustí v 5 ml etanolu, zmieša sa s 1 ml 6N HCl a 6 hodín sa zahrieva pod refluxom. Rozpúšťadlo sa odtiahne, surový produkt sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa suší, rozpúšťadlo sa odparí na rotačnej odparovačke a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli s CH₂Cl₂/etylacetátom (6:1) ako elučným činidlom. Získa sa 2-hydroxy-fenylkarbamínová kyselina 2-/6-(4-terc.butylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxifynoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylexer,

Príklad 35

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,048 ml benzylyzokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxifynoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyly/benzénsulfónamidu benzylykarbamínová kyselina 2-/6-(4-terc.-butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxifynoxy)pyrimidín-4-yloxy/etylexer, MS: 641 (M+H).

Príklad 36

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,038 ml izopropylizokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamidu izopropylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylexer, MS: 592 (M).

Príklad 37

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,025 ml etylizokyanátu a 75 mg p-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu etylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylexer, MS: 579 (M).

Príklad 38

100 mg zlúčeniny z príkladu 28 sa rozpustí v 15 ml CH_2Cl_2 , zmieša sa s 60 mg kyseliny 3-chlórperbenzoovej a potom sa zahrieva 12 hodín na teplotu refluxu. Potom sa naleje do vody a extrahuje sa pomocou CH_2Cl_2 . Organická fáza sa suší a potom sa odparí na rotačnej odparke. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pomocou CH_2Cl_2 /MeOH (20:1) ako elučného činidla. Získa sa 1-oxy-pyridín-2-ylkarbaminová kyseliny 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 644,4 (M+H).

Príklad 39

Analogicky ako v príklade 38 sa získa z 60 mg zlúčeniny vyrobenej v príklade 31 a 33 mg kyseliny 3-chlórperbenzoovej 1-oxy-pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxyfen-

oxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 644,5 (M+H).

Príklad 40

Alkyláciou zlúčeniny z príkladu 1 odst. a) metyljodidom sa získa 3-/3-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-6-yl-sulfonylamino)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-1-metyl-pyridíniumjodid.

Príklad 41

Deprotekciou zlúčeniny z príkladu 40 pomocou metylátu sodného ako bázy sa získa N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(1-metylpyridín-3-ylkarbamoyloxy-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid.

Príklad 42

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,05 ml fenylyzokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(m-metoxyfenoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu (porov. EP-A-526708) fenylykarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 593,4 (M+H).

Príklad 43

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z 62 mg azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a 100 mg p-terc.-butyl-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(m-metoxyfenoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 594,5 (M+H).

Príklad 44

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z 62 mg azidu kyseliny 4-pyridylkarboxylovej a 100 mg p-terc.-butyl-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(m-metoxyfenoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 594,5 (M+H).

Príklad 45

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z 84 mg azidu kyseliny chinaldínovej a 100 mg p-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(m-metoxyfenoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu chinolín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 644,3 (M+H).

Príklad 46

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,062 ml (R)-fenyl-etylizokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(M-metoxyfenoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu (R)-1-fenyletylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 621 (M+H).

Príklad 47

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,05 ml cyklohexylizokyanátu a 100 mg p-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(m-metoxyfenoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu cyklohexylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.-butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 599,4 (M+H).

Príklad 48

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z 0,24 ml etylesteru kyseliny izokyanátooctovej a 500 mg p-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(m-metoxyfenoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu etylester kyseliny /2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-octovej, MS: 603,5 (M+H).

Príklad 49

410 mg etylesteru kyseliny /2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-octovej v 20 ml sa zmieša s 1,36 ml 1N NaOH a reakčný roztok sa zahrieva na 60 °C 2 hodiny. Potom sa zmieša s 1,36 ml 1N HCl a odparí sa na rotačnej odparke. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pomocou CH₂Cl₂/MeOH (10:1) ako elučného činidla. Získa sa tak 300 mg kyseliny 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino-octovej. MS: 573,3 (M-H).

Príklad 50

100 mg etylesteru kyseliny /2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-octovej sa rozpustí v 3 ml etanolu, zmieša sa s 3 ml THF a potom sa pridá 36 mg CaCl₂ a 25 mg NaBH₄ pri teplote miestnosti. Nechá sa 2 hodiny miešať pri teplote miestnosti, odparí sa na rotačnej odparke a zvyšok sa rozdelí medzi zriedenú kyselinu citrónovú a etylacetát. Organická fáza sa suší, rozpúšťadlo sa odstráni a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pomocou CH₂Cl₂ (20:1) ako rozpúšťadla. Získa sa tak 78 mg 2-hydroxy-etylkarbaminovej kyseliny 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 561 (M+H).

Príklad 51

Analogicky ako v príklade 1 odst a) sa získa z 0,15 ml morfolín-4-karbonylchloridu a 200 mg p-terc.butyl-N-
-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(m-metoxyfenoxy)-4-pyrimidinyl/-
-benzénsulfónamidu za prídavku 154 mg dimetylamínopyridí-
nu pri reakčnom čase 12 hodín, morfolín-4-karboxylová ky-
selina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-
fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylestern MS: 587,4 (M+H).

Príklad 52

100 mg 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-
-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etoxykarbonylamino-
octovej kyseliny v 15 ml CH₂Cl₂ sa zmieša s 0,015 ml mor-
folínu, 22 mg dimetylamínopyridínu, 33 mg N-etyl-N'-(3-di-
metylamínopropyl)-karbodiimid-hydrochloridu a mieša sa
tento roztok cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa od-
parí na rotačnej odparke, zvyšok sa rozdelí medzi etylace-
tát a vodu. Po sušení organickej fázy sa rozpúšťadlo ods-
tráni na rotačnej odparke a zvyšok sa chromatografuje na
silikagéli pomocou CH₂Cl₂/MeOH (40:1) ako elučného činid-
la. Získa sa tak 80 mg 2-morfolín-4-yl-2-oxo-etyl-kerbami-
nová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-
-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyvester, MS: 644,5
(M+H).

Príklad 53

Analogicky ako v príklade 52 sa získa zo 100 mg
2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-
pyrimidín-4-yloxy/-etoxy-karbonylamino-octovej kyseliny
a 0,014 ml pyrolidínu fenylkarbamoylmetylkarbaminová ky-
selina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-
fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etyvester, MS: 628,5 (M+H).

Príklad 54

Analogicky ako v príklade 52 sa získa zo 100 mg kyseliny 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxifenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxy-karbonylamino-octovej a 0,016 ml anilínu fenylkarbamoylmetylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxifenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 650,5 (M+H).

Príklad 55

Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa zo 100 mg p-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(m-metoxifenoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu a 78 mg etyl-2-izokyanáto-4-metyl-valerátu etylester kyseliny 2-/2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxifenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etoxykarbonylamino/-4-metyl-pentánovej, MS: 659 (M+H).

Príklad 56

Alkyláciou etylesteru kyseliny 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxifenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/pyridín-4-ylkarbaminovej metyljodidom sa získa 4-/2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxifenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etoxykarbonylamino/-1-metylpyridíniumjodid.

Príklad 57

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z 3-furyl-izokyanátu a N-/5-(2-chlór-5-metoxifenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu furán-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-yl-sulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxifenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester.

Príklad 58

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z 2-pyridyl-azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a 4-terc.-butyl-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-2-izopropyl-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu (porov. EP-A-526708) pyridín-2-yl-karbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-2-izopropyl-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylexer. t.t. 119-120 °C.

Príklad 59

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny a východiskovej zlúčeniny z príkladu 58 pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylsulfonylamino)-2-izopropyl-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer.

Príklad 60

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a p-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(o-metoxy-fenoxy)-2-propyl-4-pyrimidinyľ/benzénsulfónamidu (porov. EP-A-526708) pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-propyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer. t.t. 147-149 °C.

Príklad 61

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z 4-pyridyl-karboxylovej kyseliny (azidu) a východiskovej zlúčeniny z príkladu 60 pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-propyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer.

Príklad 62

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a p-terc.butyl-N-/2-terc.butyl-6-(2-hydroxyetoxy)-5-(o-metoxyfenoxy)-4-pyrimidinyľ/benzénsulfónamidu (porov. EP-A-526708) pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/2-terc.butyl-6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl-oxy/-etylester.

Príklad 63

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 4-pyridylkarboxylovej a východiskovej zlúčeniny z príkladu 62 pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/2-terc.butyl-6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester.

Príklad 64

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a 4-terc.butyl-N-/2-cyklopropyl-6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu (porov. EP-A-526708) pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-2-cyklopropyl-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester.

Príklad 65

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 4-pyridylkarboxylovej kyseliny a východiskovej zlúčeniny z príkladu 64 pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-2-cyklopropyl-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester.

Príklad 66

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(tiofén-2-yl)-pyrimidín-4-yl/benzénsulfónamidu (porov. EP-A-526708) pyridín-2-yl-karbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-tiofén-2-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer. t.t.175-180 °C.

Príklad 67

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 4-pyridylkarboxylovej a východiskovej zlúčeniny z príkladu 66 pyrimidín-4-yl-karbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-tiofén-2-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer. t.t. 188-192 °C.

Príklad 68

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a p-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(o-metoxy-fenoxy)-2-metyl-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu (porov. EP-A-526708) pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-metyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer. t.t. 169-170 °C.

Príklad 69

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 4-pyridylkarboxylovej kyseliny a východiskovej zlúčeniny z príkladu 68 pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-

-2-metyl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster. t.t. 155-158 °C.

Príklad 70

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu (porov. EP-A-526708) pyridín-2-karboxylová kyselina-2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyléster. t.t. 203-204 °C.

Výroba sodnej soli

b) 414 mg vyššie uvedenej zlúčeniny sa rozpustí v dioxáne. Potom sa zmieša so stechiometrickým množstvom metylátu sodného v 2 ml metanolu, pričom sa vylúči zodpovedajúca sodná soľ. Potom sa soľ odsaje na nuči a starostlivo sa suší pri 60 °C.

Elementárna analýza: vypočítané 57,14 % C, 4,65 % H, 14,13 % N, 4,62 % S
zistené 56,85 % C, 4,85 % H, 13,94 % N, 4,60 % S.

Výroba hydrochloridu

c) 414 mg zlúčeniny vyrobenej v príklade 70a) sa rozpustí v absolútnom dioxáne a zmieša sa s prebytkom chlorovodíka v absolútnom dioxáne. Vytvorí sa amorfna zrazenina, ktorá sa odsaje na nuči a suší pri 30 °C pri vákuu vodnej výevy do konštantnej hmotnosti.

Príklad 71

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z

azidu kyseliny 4-pyridínkarboxylovej a východiskovej zlučeniny z príkladu 70, odst. a) pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxo-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyléster. t.t. 138-141 °C.

Príklad 72

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridínkarboxylovej a 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxo-fenoxy)-2-(morfolín-4-yl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina-2-/6-(2-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxo-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster. MS: 679,3 (M+H), IR: 1735 (KBr, karbamát).

Výroba východiskovej zlúčeniny

b) Analogicky ako v príklade 1, odst. d) sa získa z dimetylésteru kyseliny (2-metoxo-fenoxy)-malónovej (EP-A-526708) a morfolín-formamidínu 5-(2-metoxo-fenoxy)-2-(morflín-4-yl)-4,6(1H,5H)-pyrimidíndión. Z neho sa získa s POCl_3 4,6-dichlór-5-(2-metoxo-fenoxy)-2-(morflín-4-yl)-pyrimidín, z neho s (4-terc.butylbenzénsulfónamid)-K /4-terc.-butyl-N-/6-chlór-5-(2-metoxo-fenoxy)-2-(morfolín-4-yl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid/ a potom s etylénglykólátom sodným 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxo-fenoxy)-2-(morfolín-4-yl/-benzénsulfónamid.

Príklad 73

Analogicky ako v príklade 2, odst a) sa získa z azidu kyseliny 4-pyridylkarboxylovej a 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxo-fenoxy)-2-(morfolín-4-yl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(2-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-

-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyl-
ester. MS: 679,5 (M+H), IR: 1739 (KBr, karbamát).

Príklad 74

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z
azidu kyseliny 3-pyridylkarboxylovej a 4-terc.butyl-N-/6-
-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(morfolín-4-yl-
-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu pyridín-3-ylkarbaminová
kyselina 2-/6-(2-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-
-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyl-
ester. MS: 679,7 (M+H), IR: 1735 (KBr, karbamát).

Príklad 75

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z
azidu kyseliny 2-furánkarboxylovej a 4-terc.butyl-N-/6-
-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(morfolín-4-yl)-
-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu furán-2-ylkarbaminová
kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-met-
oxy-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyvester.
MS: 668,2 (M+H), IR: 1718 (KBr, karbamát).

Príklad 76

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z
azidu kyseliny 3-metyl-izoxazol-5-yl-karboxylovej a 4-terc.-
butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(mor-
folín-4-yl-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu 3-metyl-
-izoxazol-5-yl-karbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-
-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-
-pyrimidín-4-yloxy/-etyvester. t.t. 103-107 °C.

Použitý azid karboxylovej kyseliny sa získa z 3-
-metyl-5-yl-karboxylovej kyseliny (Tetrahedron Letters,

327, 1967) a NaN_3 analogicky ako v príklade 2, odst. e).

Príklad 77

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a 4-cyklopropyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxyfenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu kyselina pyridín-2-yl-karbaminová 2-/6-(4-cyklopropyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxyfenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etylester. MS: 656 (M+H), IR: 1732 (karbamát).

Výroba východiskovej zlúčeniny:

b) 4-Cyklopropylanilín (Bull. Soc. Chim. Belg. 1975, 84, 1197) sa diazotuje a nechá sa reagovať s $\text{SO}_2/\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ (3 hodiny, teplota miestnosti) na zodpovedajúci 4-cyklopropylbenzénsulfonylchlorid. Potom sa aminolýza s hydroxidom amónnym poskytne zodpovedajúci 4-cyklopropylbenzénsulfónamid, t.t. 158-168 °C, ktorý sa potom prevedie pomocou KOH v EtOH na draselnú soľ.

Z (4-cyklopropylbenzénsulfónamidu)-K a 4,6-dichlór-5-(2-metoxyfenoxy)-2,2'-bipyrimidínu (porov. EP-A-526708) sa získa 4-cyklopropyl-N-/6-chlór-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(pyrimidín-2-yl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid, ktorý potom reaguje s etylénglykolátom sodným.

Príklad 78

a) Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a 4-metylsulfanyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(4-metylsulfanyl-fenylsulfonyl-

amino)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyléster. t.t. 175 až 178 °C.

Výroby východiskovej zlúčeniny:

b) Analogicky ako v príklade 1, odst. g) sa získa z (p-metylbenzénsulfónamidu)-K a 4,6-dichlór-5-(2-metoxo-fenoxy)-2,2'-bipyrimidínu 4-metylsulfanyl-N-/6-chlór-(2-metoxo-fenoxy)-2-(pyrimidín-2-yl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid a z neho etylénglykolátom sodným 4-metylsulfonyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxo-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid. t.t. 194 až 195 °C.

Príklad 79

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z 4-metylsulfanyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxo-fenoxy)-2-(pyrimidín-2-yl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a azidu kyseliny 3-metyl-izoxazol-5-yl-karboxylovej 3-metyl-izoxazol-5-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxo-fenoxy)-6-(4-metylsulfanyl-fenylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy-etyléster. t.t. 187-189 °C.

Príklad 80

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a 4-vinyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxo-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxo-fenoxy)-6-(4-vinyl-fenylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyléster. t.t. 166-173 °C.

Východisková zlúčenina sa získa reakciou (p-vinylbenzénsulfónamidu)-K a 4,6-dichlór-5-(2-metoxo-fenoxy)-2,2'-bipyrimidínu na 4-vinyl-N-/6-chlór-5-(2-metoxo-fen-

oxy-2-pyrimidín-2-yl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid a reakciou tejto zlúčeniny s etylénglykolátom sodným. t.t. 182 až 184 °C.

Príklad 81

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z 4-terc.-butyl-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(2-chlór-5-metoxybenzyl)-2-(morfolín-4-yl)pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a azidu kyseliny 3-metyl-izoxazol-5-yl-karboxylovej 3-metyl-izoxazol-5-ylkarbamínová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-benzyl)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster. MS: 715,5 (M).

Východisková zlúčenina sa syntetizuje takto:

b) 4-Chlór-m-krezol sa metyluje dimetylsulfátom na 1-chlór-4-metoxy-2-metylbenzén. Tento sa nechá reagovať s N-brómsukcínimidom na 2-brómmetyl-1-chlór-4-metoxybenzén. Potom sa alkyláciou s dietylmalonátom získa (2-chlór-5-metoxy-benzyl)-malónová kyselina- dietyléster. Tento sa analogicky ako v príklade 1, odst. d) kondenzuje s morfolínformamidínom na 5-(2-chlór-5-metoxy-benzyl)-2-(morfolín-4-yl)-4,6(1H,5H)-pyrimidíndión. Potom sa chloráciou s POCl_3 , analogicky ako v príklade 1e) získa 4,6-dichlór-5-(2-chlór-5-metoxy-benzyl)-2-(morfolín-4-yl)-pyrimidín, ktorý ďalej reaguje s (4-terc.butylbenzénsulfónamidom)-K, analogicky ako v príklade 1g) na 4-terc.butyl-N-/6-chlór-5-(2-chlór-5-metoxy-benzyl)-2-(morfolín-4-yl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid. Nasledujúcou reakciou, analogicky ako v príklade 1h) s etylénglykolátom sodným sa získa 4-terc.-butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-chlór-5-metoxybenzyl)-2-

(morfolín-4-yl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid, t.t. 159-162 °C.

Príklad 82

0,1 g 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxifenylsulfanyl)pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a 0,1 g azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej sa mieša v 20 ml toluénu počas 3 hodín pri 110 °C a odparí sa. Zvyšok sa rozdelí medzi vodu a chloroform, organická fáza sa suší a zahustí. Zvyšok sa prečistí cez silikagél chloroformom a prekryštalizuje sa z chloroformu-éteru. Získa sa 0,09 g pyridín-2-ylkarbaminovej kyseliny 2-/6-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-pyrimidín-4-yl-oxo)-etyléster, t.t. 193 °C, MS= 609.

Východiskový materiál sa vyrobí takto:

a) K roztoku metylátu sodného z 40 ml MeOH a 0,54 g sodíka sa pridá 0,86 g formamidínacetátu a 2 g dimetylésteru kyseliny (2-metoxy-fenylsulfanyl)-malónovej (J. Org. Chem. 55, 33-38 (1990)). Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri 80 °C a odparí sa. Zvyšok sa rozdeľ medzi toluén a vodu a vodná fáza sa nastaví na pH 3. Zrazenina sa odosaje na nuče, premyje sa éterom a suší sa. Získa sa 0,4 g 6-hydroxy-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-3,4-dihydro-pyrimidín-4-ón, t.t. 291 °C.

b) 0,35 g 6-hydroxy-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-3,4-dihydro-pyrimidín-4-ónu sa zmieša v 10 ml dioxánu s 0,7 ml Hüningovej bázy a 0,65 ml POCl₃. Oranžová reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri 80 °C, potom sa oddestiluje prebytok reakčného činidla a dioxánu. Zvyšok sa vyberie do dichlórmetánu a premyje sa vodou, nasýteným hydrogenuhličitanom

sodným a vodou. Organická fáza sa suší, odparí a zvyšok sa prečistí cez silikagél dichlórmetánom. Získa sa 0,27 g 2,4-dichlór-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-pyrimidínu, t.t. 103 °C.

c) 0,24 g 4,6-dichlór-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-pyrimidínu a 0,415 g (p-terc.butyl-sulfónamidu)-draselného v 5 ml sušeného dimetylsulfoxidu sa zahrieva pod argónom 1 hodinu na 120 °C. Potom sa reakčná zmes zmieša s 50 ml vody a nastaví sa na pH 1. Zrazenina sa odsaje na nuči, premyje sa vodou a rozdelí sa medzi etylacetátom a vodou. Organická fáza sa suší, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prečistí cez silikagél dichlórmetánom a chloroformom. Získa sa 0,26 g 4-terc.butyl-N-/6-chlór-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu, t.t. 186 °C.

d) K roztoku glykolátu sodného z 0,015 g sodíka a 0,326 g etylénglykolu sa pridá 0,1 g 4-terc.butyl-N-/6-chlór-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-pyrimidín-4-yl-benzénsulfónamidu. Reakčná zmes sa mieša pod argónom 2 hodiny pri 60 °C a rozdelí sa medzi 1N kyselinu chlorovodíkovú a etylacetát. Organická fáza sa premyje vodou, suší nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa oddestiluje. Zvyšok sa chromatografuje cez silikagél pomocou chloroformu. Získa sa 0,077 g 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu ako pena. MS: 489 (M).

Príklad 83

Analogicky ako v príklade 82 sa z 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2,2'-bipyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu získa pyridín-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-terc.butyl-fenylsulfonylemino)-5-(2-metoxyfenylsulfanyl)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyl-ester, t.t. 115 °C.

Východiskový materiál sa získa takto:

a) Analogicky ako v príklade 82, odst. a) sa získa z dimetylésteru kyseliny (2-metoxy-fenylsulfanyl)-malónovej a 2-amidínpyrimidínu 6-hydroxy-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-3,4-dihydro-2,2'-bipyrimidín-4-ón ako olej, ktorý sa nechá analogicky ako v príklade 82, odst. b) reagovať s POCl_3 . Získa sa 4,6-dichlór-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2,2'-dipyrimidín, ktorý reaguje analogicky ako v príklade 62, odst. c) s (p-terc.butylbenzénsulfónamidom)-K. Získa sa 4-terc.butyl-N-/6-chlór-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2,2'-bipyrimidín-4-yl/benzénsulfónamid, ktorý analogicky ako v príklade 82 odst. d) reaguje s glykolátom sodným na 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2,2'-bipyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid.

Príklad 84

a) Analogicky ako v príklade 82 sa získa z 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2-metylpyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2-metylpyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 157 °C.

b) Vyššie použitý sulfónamid sa syntetizuje podľa syntézy z príkladu 82a)-d), pričom formamidínacetát v odstavci a) je nahradený acetamidínhydrochloridom.

Príklad 85

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z p-terc.-butyl-N-/5-(2-bróm-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-4-pyrimidinyl/benzénsulfónamidu a azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridyl-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-bróm-5-metoxy-fenoxy)-6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer.

Výroba východiskovej zlúčeniny:

a) Bromáciou 4,6-dichlór-5-(3-metoxyfenoxy)-pyrimidínu N-brómsukcínimidom v kyseline octovej/acetanhydride pri 100 °C sa získa 4,6-dichlór-5-(2-bróm-5-metoxyfenoxy)-pyrimidín, z neho pomocou p-terc.benzénsulfónamidu-K N-/5-(2-bróm-5-metoxyfenoxy)-6-chlórpyrimidín-4-yl/-4-terc.-butyl-benzénsulfónamid a z neho etylénglykolátom sodným p-terc.butyl-N-/5-(2-bróm-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamid.

Príklad 86

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z p-terc.-butyl-N-/5-(3,4-dimetoxi-fenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamidu pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3,4-dimetoxifenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer.

Výroba východiskovej zlúčeniny:

b) Kondenzáciou 2-(3,4-dimetoxy-fenoxy)-propán-1,3-diónovej kyseliny s formamidínacetátom sa získa 5-(3,4-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4,6-diol, z neho s POCl_3 4,6-dichlór-5-(3,4-dimetoxyfenoxy)-pyrimidín, z neho s p-terc.butyl-benzénsulfónamidom-K 4-terc.butyl-N-/6-chlór-5-(3,4-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid a z neho s Na-etylglýkolátu p-terc.butyl-N-/5-(3,4-dimetoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamid.

Príklad 87

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a 4-terc.butyl-N-/5-(3,4-dimetoxyfenoxy)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(3,4-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 642,2 (M+H).

Príklad 88

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a 3,4-dimetoxy-N-/5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamidu pyridín-2-yl-karbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(3,4-dimetoxy-fenylsulfonyl-amino)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 632,5 (M+H).

b) Východisková zlúčenina sa získa tak, že sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 1e) analogicky ako v spôsobe z príkladu 1g) až 1h) s (3,4-dimetoxybenzénsulfónamidom)-K ako zložkou. MS: 412 (M-SO₂Cl).

Príklad 89

a) Analogicky ako v príklade 1, odst. a) sa získa z fenylizokyanátu a kyseliny octovej 2-/4-/6-(2-hydroxy-etoxy)-

-5-(2-metoxi-fenoxy)pyrimidín-4-ylamino sulfonyl/-fenoxy/-
-etylestere kyselina octová 2-/4-/5-(2-metoxi-fenoxy)-6-
-(2-fenylkarbamoyloxy-etoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fen-
oxy/-etyleste. MS: 639,4 (M+H).

Výroba východiskovej zlúčeniny

b) 9 g 2-fenoxy-etylestere kyseliny octovej sa rozpustí v 75 ml metylénchloridu a roztok sa potom prikvapká do 11 ml ľadovo studenej kyseliny chlórulfónovej. Potom sa nechá reagovať 1 h pri teplote miestnosti, rozdelí sa medzi ľadovú vodu a CH_2Cl_2 , suší sa organická fáza a potom sa rozpúšťadlo odstráni na rotačnej odparke. Zvyšok sa kryštalizuje z etylacetátu-hexánu. Získa sa 4,3 g 2-(4-chlórulfonylfenoxy)etylestere kyseliny octovej.

c) Roztok 0,783 g 6-/2-(terc.butyl-dimetylsilyloxy)etoxy/-5-(2-metoxi-fenoxy)pyrimidín-4-ylamínu (popísaný v EP 526708) v 30 ml tetrahydrofuránu sa zmieša s 0,436 g NaH (60%) a mieša sa 1 hodinu pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 2-(4-chlórulfonyl-fenoxy)etylester kyseliny octovej. Reakčná zmes sa mieša 3,5 hodiny pri teplote miestnosti, naleje sa na ľad, extrahuje sa etylacetátom a organická fáza sa suší. Po odstránení rozpúšťadla a chromatografií na silikagéli s CH_2Cl_2 /etylacetátom (10:1) sa získa 460 mg ešte silylom chráneného produktu, ako biela pena. Tento sa pomaly zmieša s 20 ml acetonitrilu pri 0 °C a 90 minút sa mieša pri teplote miestnosti, potom sa naleje na ľad/2N KHCO_3 -roztok, extrahuje sa CH_2Cl_2 a organická fáza sa suší. Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok chromatografuje na silikagéli s CH_2Cl_2 /MeOH (30:1) ako elučným činidlom. Získa sa tak 319 mg požadovaného produktu. MS: 520 (M+H).

Príklad 90

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a octovej kyseliny 2-/4-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(2-metoxyfenoxy)-pyrimidín-4-ylaminosulfonyl/fenoxy/etylesteru kyselina octová 2-/4-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(2-pyridín-2-ylkarbamoyloxy-etoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etylester. MS: 640,5 (M+H).

Príklad 91

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 4-pyridylkarboxylovej a octovej kyseliny 2-/4-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(2-metoxyfenoxy)pyrimidín-4-ylaminosulfonyl/fenoxy/etylesteru kyselina octová 2-/4-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(2-pyridín-4-ylkarbamoyloxy-etoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etylester. MS: 640,5 (M+H).

Príklad 92

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 3-pyridylkarboxylovej kyseliny a kyseliny octovej 2-/4-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(2-metoxyfenoxy)pyrimidín-4-ylaminosulfonyl/fenoxy/etylesteru kyselina octová 2-/4-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(2-pyridín-4-ylkarbamoyl-etoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etylester. MS: 640,4 (M+H).

Príklad 93

Analogicky ako v príklade 1, odst. a) sa získa z 2-fluórfenylizokyanátu a kyseliny octovej 2-/4-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(2-metoxyfenoxy)pyrimidín-4-ylaminosulfonyl/fenoxy/etylesteru kyselina octová 2-/4-/6-/2-(2-fluórfenylkarbamoyloxy)-etoxy/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etylester. MS: 657,4 (M+H).

Príklad 94

Bázickým zmydelnením zlúčeniny z príkladu 89 sa získa fenylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester. MS: 597,3 (M+H).

Príklad 95

Bázickým zmydelnením zlúčeniny vyrobenej v príklade 90 sa získa pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-hydroxy-etoxy)fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester. MS: 598,6 (M+H).

Príklad 96

Bázickým zmydelnením zlúčeniny vyrobenej v príklade 91 sa získa pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-hydroxy-etoxy)fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 596,6 (M+H).

Príklad 97

Bázickým zmydelnením zlúčeniny vyrobenej v príklade 92 sa získa pyridín-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 598,4 (M+H).

Príklad 98

Bázickým zmydelnením zlúčeniny vyrobenej v príklade 93 sa získa 2-fluór-fenylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 615,4 (M+H).

Príklad 99

Analogicky ako v príklade 1, odst. a) sa získa z N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu a 2-fluórizokyanátu 2-fluór-fenylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 782,5 (M+H).

Na výrobu východiskovej zlúčeniny sa nechá reagovať 2-(2-metoxyfenoxy)-1-(morfolín-4-yl)-etán s kyselinou chlórsulfónovou na 4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfonylchlorid a tento sa nechá reagovať s amínom z príkladu 89c) analogickým spôsobom, MS: 591 (M+H).

Príklad 100

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-metoxy-3-/2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 709,2 (M+H).

Príklad 101

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 4-pyridylkarboxylovej a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-/2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-

-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 711,4 (M+H).

Príklad 102

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny pyrazínkarboxylovej a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu pyrazín-2-ylk a rbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-/2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster. MS: 712,5 (M+H).

Príklad 103

a) Analogicky ako v príklade 1, odst. a) sa získa z 2-fluórizokyanátu a kyseliny octovej 2-/4-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-ylaminosulfonyl/-fenoxy/-etylésteru kyselina octová 2-/4-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(2-fluór-fenylkarbamoyloxy)etoxy/-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etyléster, MS: 691,6 (M+H).

Výroba východiskovej zlúčeniny

a) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) sa získa z 6-/2-(terc.butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy/-5-(2-chlór-5-metoxy)fenoxy)-pyrimidín-4-ylamínu a sulfonylchloridu z príkladu 89, odst. b) vyššie použitá zlúčenina, MS: 554,3 (M+H).

c) Do roztoku 9,9 g 4,6-dichlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)pyrimidínu z príkladu 1e) v 400 ml etanolu sa pri -78°C zavedie asi 500 ml NH_3 . Potom sa reakčná zmes mieša 15 hodín pri -78°C a 50 hodín pri teplote miestnosti a nakoniec sa odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a

vodu a organická fáza sa spracuje. Získa sa tak 8,53 g 6-chlór-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-ylamínu ako žlté kryštály, MS: 285 (M).

d) 8,53 g uvedenej získanej zlúčeniny sa pridá k roztoku 0,82 g sodíka v 100 ml etylénglykolu pri 50 °C. Roztok sa zahrieva 20 hodín na 100 °C, potom sa rozdelí medzi polonasýtený roztok NH₄Cl a CH₂Cl₂ a spracuje sa. Získa sa 8,3 g 2-/6-amino-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-4-pyrimidín-4-yloxy/-1-etanol ako biela pevná látka, ktorá sa silyluje bez ďalšieho čistenia. Preto sa rozpustí vyššie uvedený materiál (8,3 g) v 300 ml metylénchloridu, zmieša sa s 8,15 g dimetylaminopyridínu a potom sa zmieša pri teplote miestnosti s 10,05 g terc.butyl-dimetylchlórsilánu. Reakčný roztok sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa sfiltruje, roztok sa odparí, zvyšok po odparení sa rozdelí medzi polonasýtený roztok chloridu amónneho a etylacetát a organická fáza sa spracuje. Nasledná kryštalizácia z metylénchloridu/hexánu poskytne 7 g 6-/2-(terc.-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy/-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-ylamínu, MS: 410 (M-CH₃).

Príklad 104

Bázickým zmydelnením zlúčeniny vyrobenej v príklade 103a) sa získa 2-fluór-fenylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-fenyl-sulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylester.

Príklad 105

Analogicky ako v príklade 2 odst. a) sa získa z octovej kyseliny 2-/4-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-ylaminosulfonyl/-fenoxy/-etyl-

esteru a azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej kyselina octová 2-/4-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-pyridín-2-yl-karbamoyloxy-etoxy)pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etylexer. MS: 674,5 (M+H).

Príklad 106

Bázickým zmydelnením zlúčeniny vyrobenej v príklade 105 sa získa pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-fenylsulfonlamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 632,4 (M+H).

Príklad 107

a) Analogicky ako v príklade 1, odst. a) sa získa z N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu a 2-fluórizokyanátu 2-fluór-fenylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonlamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 762,5 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

a) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) sa získa zo sulfonylchloridu z príkladu 99 a 6-/2-(terc.butyl-dimetylsilanyloxy)-etoxy/-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-ylamínu vyššie uvedená východisková zlúčenina. MS: 525 (M-SO₂Cl).

Príklad 108

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyri-

midín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzén-sulfónamidu a azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 745,5 (M+H).

Príklad 109

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu a azidu kyseliny 4-pyridylkarboxylovej pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 745,6 (M+H).

Príklad 110

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu a azidu kyseliny pyrazínkarboxylovej kyselina pyrazín-2-ylkarbaminová 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 746,4 (M+H).

Príklad 111

a) Analogicky ako v príklade 1 odst. a) sa získa z fenylizokyanátu a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu fenylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 710,5 (M+H).

Výroba východiskovej zlúčeniny

b) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) sa získa zo sulfonylchloridu z príkladu 99 a 6-/2-(terc.butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy/-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-ylamínu vyššie uvedená zlúčenina.

c) Amín použitý v b) sa získa zo 4,6-dichlór-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidínu (popísané v EP 526708) podľa príkladu 103, odst. c) a d).

Príklad 112

a) Analogicky ako v príklade 1, odst. a) sa získa z 2-fluórizokyanátu a 5-/N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/aminosulfonyl/-2-metoxy-fenoxy-octovej kyseliny- etylesteru etylester kyseliny /5-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(2-fluórfenylkarbamoyloxy)-etoxy/-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-2-metoxy-fenoxy/octovej. MS: 621 (M-SO₂Cl).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) sa získa z 6-/2-(terc.butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy/-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-ylamín a etylesteru kyseliny (2-metoxy-5-chlórsulfonyl)fenoxyoctovej (výroba popísaná v EP 526708) vyššie uvedená východisková zlúčenina, MS: 484 (M-SO₂Cl).

Príklad 113

Bázickým zmydelnením zlúčeniny vyrobenej v príklade 112a) sa získa kyselina 5-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(2-fluór-fenylkarbamoyloxy)-etoxy/-pyrimidín-4-yl-

-sulfamoyl/-2-metoxy-fenoxy/-octová, MS: 693,4 (M+H).

Príklad 114

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy/-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 715,3 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) sa získa z 6-/2-(terc.butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy/-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-ylamínu a 4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfonylchloridu vyššie použitá zlúčenina, MS: 495 (M-SO₂Cl).

c) Vyššie použitý sulfonylchlorid sa získa analogicky ako v príklade 89, odst. b) z 4-(fenoxyacetyl)-morfolínu a kyseliny chlórsulfónovej.

Príklad 115

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu a azidu kyseliny pyrazínkarboxylovej pyrazín-2-yl-karbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy/-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: (M+H).

Príklad 116

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)pyrimidín-4-yl/-4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbamínová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 681,3 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Vyššie uvedená východisková zlúčenina sa vyrobí analogicky ako v príklade 89, odst. c), pričom sa ako sulfonylchlorid použije zlúčenina z príkladu 114.

Príklad 117

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 4-pyridylkarboxylovej a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)pyrimidín-4-yl/-4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-benzénsulfónamidu pyridín-4-ylkarbamínová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 681,5 (M+H).

Príklad 118

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)pyrimidín-4-yl/-4-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbamínová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-/4-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 679,4 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Vyššie uvedená východisková zlúčenina sa získa analogicky ako v príklade 89, odst. c), pričom sa ako sulfonylchlorid použije 4-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)benzénsulfonylchlorid, MS: 558 (M).

c) Uvedený sulfochlorid sa získa podľa príkladu 89, odst. b) z 4-(1-oxo-3-fenylpropyl)-morfolínu a kyseliny chlór-sulfónovej, MS: 317 (M+H).

Príklad 119

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a N-/5-(2-chlór-5-metoxo-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-benzénsulfónamidu pyridín-2-yl-karbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxo-fenoxy)-6-/4-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster. MS: 713,6 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) sa získa z 6-/2-(terc.butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy/-5-(2-chlór-5-metoxo-fenoxy)-pyrimidín-4-ylamínu a sulfochloridu z príkladu 118 vyššie uvedená východisková zlúčenina, MS: 557 (M-Cl).

Príklad 120

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxo-fenoxy)pyrimidín-4-yl/-4-metoxo-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-benzénsulfónamidu pyridín-2-yl-karbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxo-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxo-fenoxy)-

-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 709,5 (M+H).

b) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) sa 4-metoxy-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-benzénsulfonylchloridom ako východiskovou látkou sa získa uvedená zlúčenina. MS: 524 (M-SO₂).

c) Vyššie uvedený sulfonylchlorid sa vyrobí analogicky ako v príklade 89b) z 3-(2-metoxy-fenyl)-1-morfolín-4-yl-propanónu a kyseliny chlórsulfónovej.

Príklad 121

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 743,4 (M+H).

b) Uvedená zlúčenina sa získa analogicky ako v príklade 89, odst. c) z 6-/2-terc.butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy/-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-ylamínu a sulfochloridu z príkladu 120b), MS: 623,6 (M+H).

Príklad 122

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)benzénsulfónamidu a azidu kyseliny pyrazínkarboxylovej pyrimidín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)fenylsul-

fonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 744,5 (M+H).

Príklad 123

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(3-oxo-3-piperidín-1-yl-propyl)-benzénsulfónamidu pyridín-2-yl-karbaminová kyselina 2-/5-(4-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(3-piperidín-1-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 707,5 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) sa získa z 4-metoxy-3-(3-oxo-3-piperidín-1-yl-propyl)-benzénsulfonylchloridu ako reakčnej zložky vyššie uvedená východisková zlúčenina.

c) Použitý sulfochlorid sa syntetizuje podľa príkladu 89b) z 3-(2-metoxy-fenyl)-1-piperidín-1-yl-propanónu a kyseliny chlórsulfónovej, MS: 345 (M).

Príklad 124

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a N-/6-/2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(3-piperidín-1-yl-3-oxo-propyl)-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(3-piperidín-1-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonylamino/-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 785,5 (M+H).

Výroby východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) sa získa zo sulfonylchloridu z príkladu 123b) a 6-/2-(terc.butyl-dimethylsilanyloxy)-etoxy/-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-ylamínu vyššie uvedená zlúčenina, MS: 665,5 (M+H).

c) Vyššie uvedená východisková zlúčenina sa získa z 4,6-dichlór-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidínu podľa príkladu 103, odst. c) a d). MS: 454 (M-CH₃).

Príklad 125

a) Analogicky ako v príklade 1, odst. a) sa získa z 2-fluórizokyanátu a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-oxo-2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzénsulfónamidu 2-fluórfenylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-(2-oxo-2-piperidín-1-yl-etoxy)fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyridín-4-yloxy/-etyléster. MS: 726,6 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) z 4-metoxy-3-(2-oxo-2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzénsulfonylchloridu ako reakčnej zložky sa získa vyššie uvedená východisková zlúčenina. MS: 524 (M-SO₂).

c) Uvedený sulfochlorid sa syntetizuje podľa príkladu 89b) z 2-(2-metoxy-fenoxy)-1-piperidín-1-yl-etanónu.

Príklad 126

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-2-(3-mor-

folín-4-yl-3-oxo-propyl)-benzénsulfónamidu pyridín-2-yl-karbaminová kyselina 2-/6-(4-metoxy-2-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 709,4 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) s 4-metoxy-2-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-benzénsulfónamidom ako reakčnou zložkou sa získa vyššie uvedený východiskový materiál, MS: 524 (M-SO₂).

c) Uvedený sulfochlorid sa syntetizuje analogicky ako v príklade 89b) z 3-(3-metoxy-fenyl)-1-morfolín-4-yl-propánónu a kyseliny chlórsulfónovej.

Príklad 127

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 2-pyridylkarboxylovej kyseliny a 4-(2-bróm-etoxy)-N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-4-pyrimidinyl/-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-bróm-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster. MS: 660,3 (M+H).

Výroba východiskovej zlúčeniny

b) Uvedená východisková zlúčenina sa získa podľa príkladu 89, odst. c) s 4-(2-brómetoxy)-benzénsulfonylchloridom ako reakčnou zložkou. MS: 475 (M-SO₂).

Príklad 128

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a kyseliny octovej 3-/4-

-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl-sulfamoyl/-fenoxy/-propylesteru kyselina octová 3-/4-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(2-pyridín-2-ylkarbamoyl-etoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-propylester. MS: 654,5 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Vyššie použitá zlúčenina sa získa podľa príkladu 89, odst. c) s kyselinou octovou 3-(4-chlórsulfonylfenoxy)-propylesterom ako sulfonylchloridom. MS: 534,3 (M+H).

c) Použitý sulfochlorid sa získa analogicky ako v príklade 89b) z 3-fenoxy-1-propanolacetátu a kyseliny chlórsulfónovej .

Príklad 129

Alkalickým zmydelnením zlúčeniny vyrobennej v príklade 128a) sa získa pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(3-hydroxy-propoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylester, MS: 612,4 (M+H).

Príklad 130

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etyl)-benzénsulfónamidu a azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etyl)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester. MS: 695,6 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 89, odst. c) sa získa z 4-

-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etyl)-benzénsulfonylchloridu vyššie uvedená zlučenina. MS: 510 (M-SO₂).

c) Vyššie použitý sulfochlorid sa získa analogicky ako v príklade 89b) z 2-(2-metoxy-fenyl)-1-(morfolín-4-yl)-etanónu a kyseliny chlórsulfónovej.

Príklad 131

a) Analogicky ako v príklade 1, odst. a) sa získa z 4-terc.-butyl-N-/6-(2-amino-etoxy)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a fenyilizokyanátu 4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(3-fenyl-ureido)-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid. MS: 526 (M-SO₂Cl).

Výroba východiskovej zlučeniny

b) Analogicky ako v príklade 1h), kde je etylénglykol nahradený etanolamínom, so zlučeninou z príkladu 20b) sa získa vyššie uvedená východisková zlučenina. MS: 407 (M-SO₂Cl).

Príklad 132

Analogicky ako v príklade 1 odst a) sa získa z 4-terc.butyl-N-/6-(2-amino-etoxy)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a 2-fluórizokyanátu 4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-/3-(2-fluórfenyl)-ureido/-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid, MS: 544 (M-SO₂Cl).

Príklad 133

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej a 4-terc.butyl-N-/6-

-(2-amino-etoxy)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu 4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(3-pyridín-2-yl-ureido)-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid, MS: 627,4 (M+H).

Príklad 134

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa z azidu kyseliny 4-pyridylkarboxylovej a 4-terc.butyl-N-/6-(2-amino-etoxy)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu 4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(3-pyridín-4-yl-ureido)-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid, MS: 627,5 (M+H).

Príklad 135

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu 3-pyridylkarboxylovej kyseliny a 4-terc.butyl-N-/6-(2-aminoetoxy)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu 4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(3-pyridín-3-yl-ureido)-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid. MS: 407 (M-SO₂-C₆N₄ N₂O).

Príklad 136

Analogicky ako v príklade 38 sa získa oxidáciou zlúčeniny vyrobenej v príklade 135 4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(3-l-oxy-pyridín-4-yl)-ureido/-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid.

Príklad 137

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z 4-terc.-butyl-N-/6-(2-amino-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-metyl-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a azidu kyseliny 2-py-

ridylkarboxylovej 4-terc.butyl-N-/5-(2-metoxifyenoxy)-2-metyl-6-/2-(3-pyridín-2-yl-ureido)-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid, MS: 607,4 (M+H).

Výroba východiskových zlúčenín

b) Analogicky ako v príklade 1, odst. h) sa získa s etanolamínom namiesto etylénglykolu 4-terc.butyl-N-/6-chlór-5-(2-metoxifyenoxy)-2-metyl-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid (výroba popísaná v EP 510526) - vyššie uvedená zlúčenina, MS: 487,5 (M+H).

Príklad 138

110 mg N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(3,5-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu sa rozpustí v 3 ml sušeného THF, potom sa pridajú 3 ml 2M roztoku COCl_2 v toluéne. Nechá sa reagovať 2 dni pri teplote miestnosti. Potom sa rozpúšťadlo a prebytok činidla sa oddestiluje. Potom sa rozpúšťadlo a prebytok činidla oddestiluje. Zvyšok sa rozpustí v 2 ml absolútneho dioxánu a pridá sa 250 mg 2-hydroxymetyl-pyridínu. Tento roztok sa udržiava počas 2 hodín pri 70 °C. Potom sa prchavé zložky oddestilujú. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli etylacetátom ako elučným činidlom. Získa sa 70 mg karboxylovej kyseliny 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(3,5-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster-pyridín-3-yl-metylésteru. MS: 627,3 (M+H⁺).

Príklad 139

Analogicky ako v príklade 138 sa z 250 mg N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(2-chlór-5-metoxifyenoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu získa karboxylová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-sulfonylamino)-5-(2-chlór-

-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster-pyridín-2-ylmetylester, t.t. 148 až 150 °C (z EtOH).

Príklad 140

Analogicky ako v príklade 138 sa získa z 250 mg N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu karboxylová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster-pyridín-2-ylmetylester, MS: 629,2 (M-H⁻).

Príklad 141

Analogicky ako v príklade 138 sa získa zo 175 mg 4-terc.butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl)-benzénsulfónamidu a 2-hydroxymetylpyridínu karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-benzénsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etyléster-pyridín-2-ylmetylester. IR: 1751 cm⁻¹ (ester C=O).

Príklad 142

Analogicky ako v príklade 138 sa získa zo 125 mg N-/6-(2-hydroxyetoxy)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a 3-(hydroxymetylfuránu) karboxylová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-sulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster-furán-3-ylmetylester. MS: 620 (M+H⁺).

Príklad 143

K roztoku 0,1 g 4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-metyl-pyrimidín-4-yl/-

-benzénsulfónamidu (EP-A-0526708) v 1 ml dichlórmetánu sa pridá 0,3 ml roztoku fosgenu 20% v toluéne. Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút pri 20 °C a odparí sa. Zvyšok sa zmieša v 5 ml toluénu s 0,183 ml 3-hydroxymetylpyridínu a odparí sa. Zvyšok sa rozdelí medzi chloroform a vodu, organická fáza sa suší a odparí sa. Po chromatografii na silikagéli dichlórmetánom-etylacetátom 8:2 a kryštalizácii z etanolu sa získa 43 mg karboxylovej kyseliny 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxi-fenoxy)-2-metylpyrimidín-4-yloxy/-etyléster-pyridín-3-yl-metyl-ester. t.t 118-119 °C, MS: 657.

Príklad 144

Analogicky ako v príklade 143 sa z 4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxi-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-metylpyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a 2-hydroxymetylpyridínu získa karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxi-fenoxy)-2-metylpyrimidín-4-yloxy/-etyléster-pyridín-2-ylmetyléster. t.t. 122 °C. MS: M=657.

Príklad 145

Analogicky ako v príklade 143 sa z 4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxi-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-metylpyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a 4-hydroxymetylpyridínu získa karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxi-fenoxy)-2-metylpyrimidín-4-yloxy/-etyléster-pyrimidín-4-ylmetyléster, pena, MS: M= 657.

Príklad 146

Analogicky ako v príklade 138 sa získa z 4-terc.-

butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-
-2,2'-bipyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a 3-hydroxyme-
tylpyridínu karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-
sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2,2'-bipyrimi-
dín-4-yloxy/-etylester-pyridín-3-ylmetylester.

Príklad 147

Analogicky ako v príklade 138 sa získa z 4-terc.-
butyl-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-
-2-metyl-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu a 3-hydroxymet-
tylpyridínu karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-
sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2-metyl-pyrimi-
dín-4-yloxy/-etylester-pyridín-3-ylmetylester.

Príklad 148

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z N-/2-
-(2-benzyloxy-etyl)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hyd-
roxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónami-
du a azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-2-ylkarb-
aminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-
-2-(2-benzyloxy-etyl/-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimi-
dín-4-yloxy/-etylester, t.t. 143 °C.

b) Vyššie použitá východisková zlúčenina sa získa podľa
spôsobou z príkladu 1, odst. d) a e) a príkladu 2, odst.
b), c) a d) pričom sa v príklade 1d) formamidínacetát nah-
radí 2-benzyloxyetylamidín-hydrochloridom.

Príklad 149

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z N-/5-
-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-
-4-yl/-3-izopropyl-4-metoxy-benzénsulfónamidu a azidu ky-

seliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(3-izopropyl-4-metoxy-fenylsulfonylamino)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 191-193 °C.

b) Vyššie použitá východisková zlúčenina sa získa zo zlúčeniny z príkladu 1e) reakciou s (4-metoxy-3-izopropyl-fenylsulfónamidom)-K analogicky ako v príklade 1g) a následnou glykolýzou podľa príkladu 1h). t.t. 167-168 °C.

Príklad 150

a) Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-2-(3-metoxy-propyl)-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamidu a azidu kyseliny 2-pyridylkarboxylovej pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(3-metoxy-propyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 163-164 °C.

b) Vyššie uvedená východisková zlúčeniny sa získa analogicky ako v príklade 10, odst. b)-g), pričom sa použije metoxybutyronitril namiesto metoxypropionitrilu, t.v. 137 °C.

Príklad 151

Analogicky ako v príklade 2, odst. a) sa získa z azidu kyseliny 2-pyridínkarboxylovej a 4-dimetylamino-N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamidu pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-dimetylamino-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster. MS: 664,4 (M-H).

Vyššie použitá východisková zlúčenina sa získa pod-

Ľa príkladu 72, odst. b) s (4-dimetyléminobenzénsulfónamidom)-K ako reakčnou zložkou.

Príklad 152

Analogicky ako v príklade 1 sa vyrobí:

furan-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 604,9 ($M+H^+$),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-metylsulfanyl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster. t.t. 171-172 °C (z etanolu),

pyridín-2-yl-karbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(4-metoxy-fenyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. rozklad pri 135 °C,

furan-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(4-metoxy-fenyl)-pyrimidín-4-yloxy/etyléster, MS: 711,2 ($M+H^+$),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-metylsulfanyl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 155 °C (z etanolu),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(3-metoxy-fenyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 199-200 °C,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-morfo-

lín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 199-200 °C
(z etanolu),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-
sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(4-metoxy-fenyl)-py-
rimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 168 °C,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-
-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2-met-
oxy-etoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etyléster, t.t. 188 °C,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-
sulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-
-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 219-220 °C,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-
sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(3-metoxy-fenyl)-py-
rimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 178-179 °C (z etanolu),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-
-yl-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(3,4,5-trimetoxy-
-fenyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 748,4 (M+H⁺),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-
-fenoxy)-6-/4-metylsulfanyl-3-(morfolín-4-ylkarbonyl)-fe-
nylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. roz-
klad při 203 °C,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-
-sulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metylsulfa-
nyl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 168-169 °C (z eta-
nolu).

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina (RS)-2-/6-(1,3-benzodio-
xol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2,3-

-dimetoxy-propoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 173-174 °C (z EtOH),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2-metylsulfanyl-etoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 158-159 °C (z etanolu),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-2-furán-2-ylmetoxy-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 690,2 (M+H⁺),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(3-metoxyfenyl)-6-(4-metylsulfanyl-3-morfolín-4-yl-karbonyl-fenylsulfonylamino)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 801,4 (M-H⁺),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina (RS)-2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2-metylsulfanyl-etoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 183 °C (z etanolu),

tiofén-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2-metoxy-etoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 695,2 (M+H⁺),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metylsulfanyl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 211-212 °C (z etanolu),

tiofén-3-ylkarbaminová kyselina (RS)-2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2-metylsulfanyl-etoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, MS: 727,3 (M+H⁺),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-metoxy-5-fenyl-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. 188-189 °C (z etanolu),

tiofén-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 677,3 (M+H⁺),

tiofén-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 675,3 (M-H)⁻,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(3,5-dimetoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(2-metoxy-fenyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. rozklad pri 157 °C,

tiofén-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(2-metoxy-fenyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 693,1 / (M+H)⁺ /,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. 185-186 °C (z etanolu),

pyrimidín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, MS: 615,2 / (M-H)⁺ /,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-

-6-fenylsulfonylamino-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyléster,
t.t. 190 °C (z etanolu),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-
-6-(4-metyl-fenylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-
-etyléster, t.t. 194 °C (z etanolu),

tiofén-3-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-
-6-(4-metoxyfenylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-
-etyléster, MS: 649,4 (M-H)⁻/,

pyrimidín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fe-
nylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-
-4-yloxy/-etyléster, MS: 671,4 /(M+H)⁻/,

furán-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-
-(4-metoxyfenylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-
-etyléster, MS: 635,4 /M+H⁺/,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-izobutyl-fenyl-
-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-
-yloxy/-etyléster, t.t. 176-177 °C,

pyrazín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-
-6-(4-metoxyfenylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-
-etyléster, t.t. 182-183 °C,

furán-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-
sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yl-
oxy/-etyléster, MS: 659,5 /(M-H)⁻/,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina (S)-2-/6-(1,3-benzodioxol-
-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2,2-
-dimetyl-1,3-dioxolan-4-ylmetoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyl-
ester, t.t. 178 °C (z etanolu),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-metoxy-3-morfolín-4-ylkarbonylfenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(2-metoxy-fenyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. rozklad pri 147 °C,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-piperidín-1-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. 214-215 °C,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-tiomorfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. 210 °C,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-prop-2-inyloxy-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. 177-178 °C,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-pyrolidín-1-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. rozklad pri 236 °C,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-azepan-1-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer, t.t. 201-202 °C.

Príklad 153

K 125 g N-/6-(2-hydroxy-etoxy)-2-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yl/-4-izobutyl-benzénsulfónamidu rozpustenému v 2 ml dichlórmetánu sa prikvapajú 3 ml 1,9 molárneho COCl₂-roztoku v toluéne. Po 1 hodine reakcie pri teplote miestnosti sa vytvorí chlórformiát. Prebytok činidla sa oddestiluje a zvyšok sa rozpustí v 5 ml THF. Potom sa pri intenzívnom miešaní pridajú 2 ml 25% rozto-

ku hydroxidu amónneho. Po 15 minútach pri teplote miestnosti sa izoluje vytvorený karbamát. Získa sa 100 mg 2-/6-(4-izobutyl-fenylsulfonfylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidínu-4-yloxy/karbámovej kyseliny- etylesteru. t.t. 138-140 °C (z dietylesteru).

Príklad 154

Analogicky ako v príklade 153 sa získa

morfolín-4-karboxylová kyselina 2-/6-(4-izobutyl-fenylsulfonfylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etylester, t.t. 178-179 °C (z dietylesteru),

imidazol-1-karboxylová kyselina 2-/6-(4-izobutyl-fenylsulfonfylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etylester, t.t. rozklad pri 153 °C,

imidazol-2-karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonfyl)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-metylsulfonfyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 646,4 (M+H⁺),

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonfylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-metylsulfonfyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester, MS: 672,2 (M+H⁺),

terc.butylester kyseliny (S)-2-/2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonfylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-3-fenyl-propiónovej, MS: 785,4 (M+H⁺),

etylester kyseliny (S)-2-/2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonfylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-3-fenyl-propiónovej, MS: 757 (M+H⁺),

tiazol-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-
-6-(4-metoxy-fenylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-
-etyléster, MS: 650,3 $/(M-H)^{-}/$.

Príklad 155

Analogicky ako v príklade 138 sa získa karboxylo-
vá kyselina 1,3-benzodioxol-5-ylmetylester 2-/6-(1,3-ben-
zodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-
-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 154-155 °C (z etanolu),

karboxylová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl-
amino)-5-(2-metoxyfenoxy)-2-(2-metoxy-fenyl)-pyrimidín-
-4-yloxy/-etyléster, MS: 692,4 $(M+H)^{+}$,

karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylami-
no)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyles-
ter-pyridín-3-ylmetylester, MS: 685,4 $/(M-H)^{-}/$,

karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylami-
no)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyles-
ter-furán-2-ylmetylester, MS: 674,4 $/(M-H)^{-}/$,

karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylami-
no)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyles-
ter-furán-3-ylmetylester, MS: 674,4 $/(M-H)^{-}/$.

Príklad 156

Zmydelnením etylesterovej skupiny etylesteru kyse-
liny /S/-2-/2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-
-(2-metoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbo-
nylamino/-3-fenyl-propiónovej pomocou KOH sa získa kyse-
lina (S)-2-/2-(S)-2-/2-(6-(1,3-benzodioxol-5-yl-sulfonyl-
amino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidín-4-yloxy/-et-

oxy-karbonylamino/-3-fenyl-propiónová (biela pevná látka).
MS: 729,3 (M+H⁺).

Príklad 157

Spracovaním s 1N HCl v dioxáne pri 80 °C počas 1 hodiny sa získa z pyridín-2-ylkarbaminovej kyseliny (S)-2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxi-fenoxy)-2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolán-4-yl-metoxi)-pyrimidín-4-yloxy/-etylésteru pyridín-2-ylkarbaminová kyselina (R)-2-/6-(1,3-benzodioxol-5-sulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxi-fenoxy)-2-(2,3-dihydroxy-propoxy)-6-(2-hydroxy-etoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster, t.t. 142-143 °C (z etanolu).

Príklad A

Tablety obsahujúce nasledujúce zložky môžu byť vyrobené obvyklým spôsobom:

| zložky | na tabletu |
|------------------------|-----------------|
| zlúčenina so vzorcom I | 10,0 - 100,0 mg |
| laktóza | 125,0 mg |
| kukuričný škrob | 75,0 mg |
| talk | 4,0 mg |
| stearát horečnatý | 1,0 mg |

Príklad B

Kapsuly, obsahujúce nasledujúce zložky môžu byť vyrobené obvyklým spôsobom:

| Zložky | na kapsulu |
|------------------------|------------|
| zlúčenina so vzorcom I | 25,0 mg |

| Zložky | na kapsulu |
|-----------------|------------|
| laktóza | 150,0 mg |
| kukuričný škrob | 20,0 mg |
| talk | 5,0 mg |

Príklad C

Injekčné roztoky môžu mať toto zloženie:

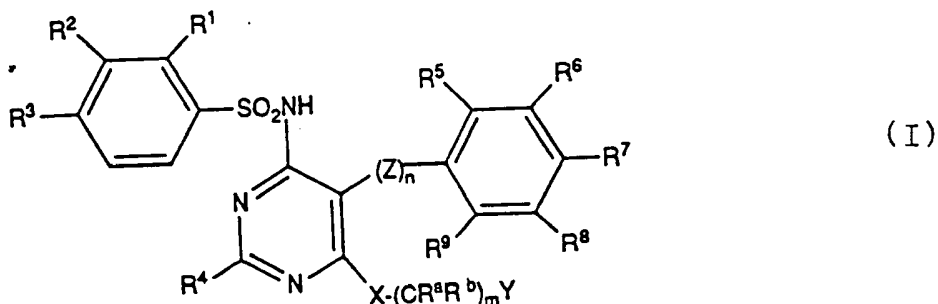
| | |
|---------------------------|----------|
| zlúčenina so vzorcom I | 3,0 mg |
| želatína | 150,0 mg |
| fenol | 4,7 mg |
| voda pre injekčné roztoky | ad 1 ml |

Príklad D

V 3,5 ml Myglyolu 812 a 0,08 g benzylalkoholu sa suspenduje 500 mg zlúčeniny so vzorcom I. Táto suspenzia sa naplní dávkovacím ventilom do kontajnera. 5,0 g Freónu 12 sa pod tlakom naplní ventilom do kontajnera. Pretrepávaním sa Freón rozpustí v zmesi Myglyol-benzylalkohol. Tento kontajner obsahuje asi 100 jednotlivých dávok, ktoré môžu byť jednotlivo aplikované.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. zlúčeniny so všeobecným vzorcom I



kde

- R¹ až R³ nezávisle od seba znamenajú vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkyltio, nižší alkenyl, halogén, trifluórmetyl, hydroxy-nižší alkoxy, halogén-nižší alkoxy, cyklo-nižší alkyl, hydroxy-nižší alkyl, amino-nižší alkyl, amino-nižší alkoxy, alkanoylamino-nižší alkoxy, alkanoylamino-nižší alkyl, karboxy-nižší alkoxy, karboxy-nižší alkyl, nižší alkoxykarbonyl-nižší alkyl, nižší alkoxy-karbonyl-nižší alkyl, alkanoyloxy-nižší alkoxy, alkanoyloxy-nižší alkyl, alkoxykarbonyl, karboxy, amino, mono- alebo di-(nižší alkyl)-amino alebo zvyšok so vzorcom (R^c, R^d)N-C(O)(CH₂)₀₋₄O- alebo (R^c, R^d)n-C(O)(CH₂)₀₋₄-,
- R² a R³ znamenajú dokopy butándienyl, metyléndioxy, etyléndioxy alebo izopropylidéndioxy,
- R⁴ znamená vodík, nižší alkyl, cyklo-nižší alkyl, trifluórmetyl, nižší alkoxy, nižší alkinyloxy, nižší alkyltio, nižší alkyltio-nižší alkyl, nižší alkyltio-nižší alkoxy,

hydroxy-nižší alkyl, hydroxy-nižší alkoxy, dihydroxy-nižší alkoxy, nižší alkoxy-nižší alkyl, hydroxy-nižší alkoxy-nižší alkyl, nižší alkoxy-nižší alkoxy, di-(nižší alkoxy)-alkoxy, hydroxy-nižší alkoxy-nižší alkoxy, nižší alkylsulfinyl, nižší alkylsulfinyl-nižší alkoxy, nižší alkylsulfonyl, 2-metoxy-3-hydroxypropoxy, 2-hydroxy-3-fenylpropyl, amino-nižší alkyl, nižší alkylamino-nižší alkyl, di-nižší alkylamino-nižší alkyl, amino, nižší alkylamino, di-nižší alkylamino, arylamino, aryl, aryltio, aryloxy, aryl-nižší alkyl, aryl-nižší alkoxy-nižší alkyl, aryl-nižší alkyl-nižší alkoxy, heterocyklyl, heterocyklyl-nižší alkyl alebo heterocyklylalkoxy,

R^5 a R^9 nezávisle od seba znamenajú vodík, halogén, trifluórmetyl, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkyltio, nižší alkylsulfinyl alebo nižší alkylsulfonyl,

R^6 spolu s R^5 alebo R^7 znamená butadienyl, metyléndioxy, etyléndioxy alebo izopropylidéndioxy,

R^a a R^b nezávisle od seba znamenajú vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy alebo nižší alkyltio,

R^c a R^d znamenajú nezávisle od seba vodík, nižší alkyl alebo aryl, alebo R^c a R^d spolu s N-atómom, na ktorý sú naviazané tvoria 5 až 7-členný heterocyklický zvyšok,

Y znamená zvyšok $-OC(O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$, $-OC(O)OR^{10}$ alebo $-NHC(O)OR^{10}$,

R^{10} znamená nižší alkyl, cyklo-nižší alkyl, hydroxy-nižší alkyl, karboxy-nižší alkyl, nižší alkoxykarbonyl-nižší alkyl, nižší alkanoyloxy-nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, arylkarbamoyl-nižší alkyl, heterocyklyl, heterocyklyl-nižší alkyl alebo zvyšok so vzorcom $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{1-4}$,

R^{11} znamená vodík alebo zvyšok R^{10} ,

R^{10} a R^{11} spolu s N-atómom, na ktorý sú naviazané tvoria
5 až 7-členný heterocyklický zvyšok,
Z znamená -O-, -S- alebo $-CH_2-$,
X znamená -O-, -S- alebo -NH-,
n znamená 0 alebo 1 a
m znamená 1, 2 alebo 3,
a ich farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde $n=1$ a Z je -O-.
3. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde X je -O-.
4. Zlúčeniny podľa nárokov 1 až 3, v ktorých je R^5 halogén, R^8 nižší alkoxy a R^6 , R^8 a R^9 sú vodík.
5. Zlúčeniny podľa nárokov 1 až 4, v ktorých R^3 znamená nižší alkyl a R^1 a R^2 sú vodík.
6. Zlúčeniny podľa nárokov 1 až 5, v ktorých R^4 je vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy-nižší alkyl, nižší alkyltio, fenyl, nižší alkoxyfenyl, fenyl-nižší alkoxy-nižší alkyl, cyklo-nižší alkyl, pyrimidiny, morfolino alebo tienyl.
7. Zlúčeniny podľa nárokov 1 až 6, kde $Y = -OC(O)NR^{10}R^{11}$.
8. Zlúčeniny podľa nároku 7, v ktorých je R^{10} heterocyklyl a R^{11} vodík.
9. Zlúčeniny podľa nároku 8, v ktorých je heterocyklylový zvyšok R^{10} pyridylový zvyšok.
10. Zlúčeniny podľa nároku 9, ktorými sú
pyridín-2-karbamylkyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-yl-sul-

fonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-
-etylester,

2
0
pyridín-2-karbamylkyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfo-
nylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxymetyl-pyri-
midín-4-yloxy/etylester,

pyridín-2-karbamylkyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsul-
fonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxy-metyl-
-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-
-ylsulfonfylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2-metoxy-
etyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-karbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-
-ylsulfonfylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metylsul-
fanyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-
-ylsulfonfylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-(4-metoxy-fenyl)-
-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-
-ylsulfonfylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-fenyl-pyrimidín-
-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-
-ylsulfonfylamino)-5-(3,5-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl-
oxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenyl-
sulfonfylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-
-yloxy/etylester,

1-oxy-pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-2-izopropyl-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-propyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/2-terc.butyl-6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-2-cyklopropyl-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-tiofén-2-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-metyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(2-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxyfenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-cyklopropyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(4-metylsulfanyl-fenylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(4-vinylfenylsulfonylamino)-2,2'-bipyridín-4-yloxy/-etylester,

pyridyl-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-bróm-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3,4-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(3,4-dimetoxy-fenylsulfonylamino)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

kyselina octová 2-/4-5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(2-pyridín-2-ylkarbamoyloxyetoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-/2-morfolín-4-yl-2-oxoetoxy)-fenylsulfonlamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyler,ter,

kyselina octová 2-/4-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2-pyridín-2-ylkarbamoyloxy-etoxy)-pyrimidín-4-yl-sulfamoyl/-fenoxy/-etyler,ter,

pyridín-2-alkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-fenylsulfonlamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyler,ter,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonlamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyler,ter,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy/-fenylsulfonlamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyler,ter,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonlamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyler,ter,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-/4-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonlamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyler,ter,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonlamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etyler,ter,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-metoxy-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxopropyl)-fenylsulfonlamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyler,ter,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonfylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(4-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(3-piperidín-1-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonfylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(3-piperidín-1-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonfylamino/-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-2-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonfylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-bróm-etoxy)-fenylsulfonfylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

kyselina octová 3-/4-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(2-pyridín-2-ylkarbamoyloxyetoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-propylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(3-hydroxy-propoxy)-fenylsulfonfylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etyl)-fenylsulfonfylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonfylamino)-2-(2-benzyloxy-etyl)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(3-izopropyl-4-metoxy-fenylsulfonylamino)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(3-metoxypropyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-dimetylaminofenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-ylpyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

11. Zlúčeniny podľa nároku 9, ktorými sú

pyridín-3-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-6-ylsulfonylamino)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyridín-4-ylkarbamylykyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyridín-3-karbamylykyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyridín-3-karbamylykyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxymetylpyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyridín-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

1-oxy-pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxyfenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

3-/2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-6-ylsulfonylamino)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-1-metyl-pyridíniumjodid,

N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(1-metyl-pyridín-3-yliokarbamoyloxy)-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-1,3-benzodioxol-5-sulfónamid,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylemino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

4-/2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylemino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-1-metyl-pyridínium-jodid,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylemino)-2-izopropyl-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylemino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-propyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/2-terc.butyl-6-(4-terc.-butylfenylsulfonylemino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-sulfonylamino)-2-cyklopropyl-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster,

pyrimidín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-tiofén-2-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-metyl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-etyléster,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(2-terc.butyl-fenyl-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster,

pyridín-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(2-terc.butyl-fenyl-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-sulfonylamino)-5-(3,4-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etyléster,

kyselina octová 2-/4- 5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(2-pyridín-4-ylkarbamoyloxyetoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etyléster,

kyselina octová 2-/4-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(2-pyridín-4-ylkarbamoyloxyetoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etyléster,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-
-fenyl-sulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yl-
oxy/-etylester,

pyridín-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-
-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-
-etylester,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-/2-mor-
folín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fen-
oxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-
-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fe-
nylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-
-6-/4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-
-pyrimidín-4-yloxy/-etylester.

12. Zlúčeniny podľa nároku 8, ktorými sú

1-metyl-pyrol-2-karbamylkyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-
-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-
-4-yloxy/-etylester,

tiofén-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-
sulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-
-yloxy/-etylester,

tiofén-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-
-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-
-4-yloxy/-etylester,

tiofén-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-
-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metoxy-

-metyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

tiofén-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

tiofén-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-(2-metoxy-etyl)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyrazín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

chinolín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

furán-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

furán-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

3-metyl-izoxazol-5-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenoxy)-2-morfolín-4-yl-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

3-metyl-izoxazol-5-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(4-metylsulfanyl-fenylsulfonylamino)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy-etylexer,

pyrazín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-/2-morfolín-4-yl-2-oxoetoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyrazín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyrazín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy/-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

pyrimidín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer.

13. Zlúčeniny podľa nároku 7, v ktorých R^{10} je aryl alebo cyklo-nižší alkyl a R^{11} je vodík.

14. Zlúčeniny podľa nároku 13, ktorými sú

1,3-benzodioxol-5-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

8-fluórfenylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

2-fluórfenylkarbaminová kyselina 2-/(6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

fenylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

4-chlór-fenylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

3-metoxy-fenylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

4-trifluórmetyl-fenylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.-butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

metylester kyseliny 2-/2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-benzoovej.

3-tolylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

2-metoxy-fenoxykarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

kyselina octová 2-/2-/(6-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-fenylester,

2-hydroxy-fenylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

benzylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

fenylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

(R)-1-fenyl-etylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

cyklohexylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

kyselina octová 2-/4-/5-(2-metoxy-fenoxy)-6-(2-fenylkarbamoyloxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etylexer,

kyselina octová 2-/4-/6-/2-(2-fluór-fenylkarbamoyloxy)-etoxy/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etylexer,

fenylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

2-fluór-fenylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

2-fluór-fenylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

kyselina octová 2-/4-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(2-fluórfenylkarbamoyloxy)-etoxy/-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-fenoxy/-etylexer,

2-fluór-fenylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-(2-hydroxy-etoxy)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

2-fluór-fenylkarbaminová kyselina 2-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

fenylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

etylester kyseliny /5-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(2-fluórfenylkarbamoyloxy)-etoxy/-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-2-metoxy-fenoxy/-octovej,

kyselina 5-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(2-fluórfenylkarbamoyloxy)-etoxy/-pyrimidín-4-ylsulfamoyl/-2-metoxy-fenoxy/-octová,

2-fluór-fenylkarbaminová kyselina 2-/6-/4-metoxy-3-(2-oxo-2-piperidín-1-yl-etoxy)-fenylsulfonylamino/-5-(2-metoxy-fenoxy)-pyridín-4-yloxy/-etylester.

15. Zlúčeniny podľa nároku 7, ktorými sú

izopropylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

etylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butylfenylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylester,

etylester kyseliny /2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino/-octovej,

2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxykarbonylamino-octová kyselina,

2-hydroxy-etylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

morfolín-4-karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

2-morfolín-4-yl-2-oxo-etylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

2-oxo-2-yprolidín-1-yl-etylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/etylexer,

fenylkarbamoylmetylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylexer,

etylexer kyseliny 2-/2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylamino)-5-(3-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etoxycarbonylamino/-4-metyl-pentánovej.

16. Zlúčeniny podľa nárokov 1 až 6, kde Y je $\text{-NHC(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$.

17. Zlúčeniny podľa nároku 16, ktorými sú

4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(2-fenyl-ureido)-etoxyl/-pyrimidín-4-yl/benzénsulfónamid,

4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-/3-(2-fluór-fenyl)ureido/-etoxyl/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid,

4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(3-pyridín-2-yl-ureido)-etoxyl/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid,

4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(3-pyridín-4-yl-ureido)-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid,

4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(3-pyridín-3-yl-ureido)-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid,

4-terc.butyl-N-/5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-6-/2-(3-l-oxypyridín-4-yl)ureido/-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid,

4-terc.butyl-N-/5-(2-metoxy-fenoxy)-2-metyl-6-/2-(3-pyridín-2-yl-ureido)-etoxy/-pyrimidín-4-yl/-benzénsulfónamid.

18. Zlúčeniny podľa nárokov 1 až 6, v ktorých je Y -OC(O)COR¹⁰.

19. Zlúčeniny podľa nároku 18, ktorými sú

karboxylová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(3,5-dimetoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylestery-pyridín-3-ylmetylester,

karboxylová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-sulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylestery-pyridín-2-ylmetylester,

karboxylová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylestery-pyridín-2-ylmetylester,

karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-benzénsulfonylamino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-etylestery-pyridín-2-ylmetylester,

karboxylová kyselina 2-/6-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl-

amino)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-pyrimidín-4-yloxy/-ety-
ylester-furán-3-ylmetylester,

karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylami-
no)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metyl-pyrimidín-4-yloxy/-
-etylester-pyridín-3-yl-metylester,

karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylami-
no)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metyl-pyrimidín-4-yloxy/-
-etylester-pyridín-2-ylmetylester,

karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylami-
no)-5-(2-chlór-5-metoxy-fenoxy)-2-metyl-pyrimidín-4-yloxy/-
-etylester-pyrimidín-4-ylmetylester,

karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylami-
no)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2,2'-bipyrimidín-4-yloxy/-
-etylester-pyridín-3-ylmetylester,

karboxylová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenylsulfonylami-
no)-5-(2-metoxyfenylsulfanyl)-2-metyl-pyrimidín-4-yloxy/-
-etylester-pyridín-3-ylmetylester.

20. Zlúčeniny podľa nároku 1, v ktorých je $n=1$ a $Z= -S-$.

21. Zlúčeniny podľa nároku 20, ktorými sú

pyridín-2-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-
sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-pyrimidín-4-yl-
oxy/-etylester,

pyridín-3-ylkarbaminová kyselina 2-/6-terc.butyl-fenylsul-
fonylamino)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2,2'-bipyrimidín-
-4-yloxy/-etylester,

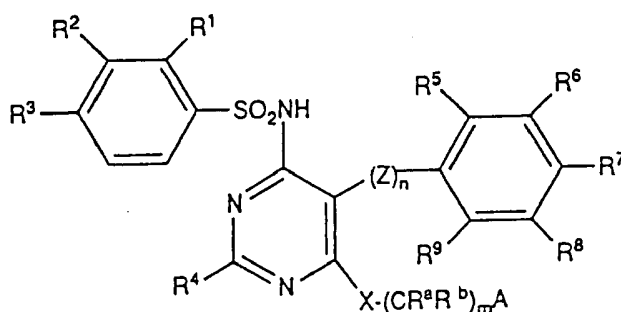
pyridín-4-ylkarbaminová kyselina 2-/6-(4-terc.butyl-fenyl-sulfonylamino)-5-(2-metoxy-fenylsulfanyl)-2-metyl-pyrimidín-4-yloxy/-etylester.

22. Zlúčeniny podľa nárokov 1 až 21 slúžiece ako liečivo.

23. Farmaceutické preparáty, obsahujúce zlúčeninu podľa nárokov 1 až 21 a bežné nosiče a pomocné látky.

24. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 21 ako účinných látok pri výrobe liečiv na liečbu chorôb, ktoré sú spojené s aktivitami endotelínu, najmä obehových chorôb ako je hypertónia, ischémia, vazospazmus a angína pectoris.

25. Spôsob výroby zlúčenín podľa nároku 1 až 21, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina so všeobecným vzorcom



kde R^1 až R^9 , R^a , R^b , X, Z, m a n majú význam uvedený v nároku 1 a A je hydroxy alebo amino,

a) nechá reagovať s izokyanátom so vzorcom $R^{10}NCO$ alebo karbamoylchloridom so vzorcom $(R^{10}R^{11})NCOCl$, kde R^{10} a R^{11} má význam uvedený v nároku 1, alebo

b) nechá reagovať s fosgénom a potom s alkoholom so vzorcom $R^{10}OH$, alebo s esterom kyseliny chlórnavčej so vzorcom $R^{10}OC(O)Cl$,

a poprípade sa v získanej zlúčenine so všeobecným vzorcom I premenia prítomné substituenty a poprípade sa zlúčenina so vzorcom I prevedie na farmaceuticky prijateľnú soľ.