

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁL MÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**211 533 A9**

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00298  
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 21.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
01924/93 1993. 06. 28. CH

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**C 07 D 239/02**  
A 61 K 31/33

Az alapul szolgáló szabadalom  
száma: 94/4434 országkódja: ZA  
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak  
az oltalmi idő számítása szempontjából  
figyelembe veendő kezdőnapja: 1994. 06. 21.  
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Hirth, Georges, Huingue (FR)  
Clozel, Martine, St. Louis (FR)  
Burri, Kaspar, Binningen (CH)  
Breu, Volker, Schliengen (DE)  
Löffler, Bernd-Michael, Oberrimsingen (DE)  
Müller, Marcel, Frenkendorf (CH)  
Neidhart, Werner, Bartenheim (FR)  
Ramuz, Henri, Birsfelden (CH)  
Cassal, Jean-Marie, Mulhouse (FR)

(73) Szabadalmas:

F. Hoffmann-La Roche AG., Bazel (CH)

(74) Képvisező:

dr. Tóth-Urbán László és  
dr. Jalsovszky Györgyné, Budapest

(54)

### **Új szulfonilamino-pirimidinek**

**Az átmeneti oltalom az 1–22., 24., 26. igénypontokra vonatkozik.**

*A leírás terjedelme: 32 oldal (ezen belül 1 lap ábra)*

**HU 211 533 A9**

Találmányunk új szulfonilamino-pirimidinekre és gyógyszerként történő felhasználásukra vonatkozik.

Találmányunk tárgya különösen (I) általános képletű új szulfonil-amino-pirimidinek (mely képletben

- $R^1$ - $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkenilcsoport, halogénatom, trifluor-metil-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, halogén-(kis szénatomszámú alkoxi)-, kis szénatomszámú cikloalkil-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkanoil)-amino-(kis szénatomszámú alkoxi)-, alkanoil-amino-(kis szénatomszámú alkil)-, karboxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, karboxil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkoxikarbonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkoxikarbonil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, alkanoil-oxi-(kis szénatomszámú alkil)-, alkanoil-oxi-(kis szénatomszámú alkil)-, alkojikarbonil-, karboxil-, amino-, mono- vagy di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoport vagy valamely  $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$  vagy  $R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}-$  képletű csoport; vagy
- $R^2$  és  $R^3$  együtt butadienil-, metiléndioxi-, etiléndioxi- vagy izopropilidéndioxi-csoportot képeznek;
- $R^4$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú cikloalkil-, trifluor-metil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkinil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkil-tio-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-alkoxi-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, dihidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú alkoxi)-, di-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkoxi)-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkoxi)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, 2-metoxi-3-hidroxipropoxi-, 2-hidroxil-3-fenil-propil-, amino-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-amino-(kis szénatomszámú alkil)-, di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-, di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-, aril-amino-, aril-, aril-tio-, aril-oxi-, aril-(kis szénatomszámú alkil)-, aril-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkil)-, aril-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkil)-, heterociklikus-, heterociklikus-(kis szénatomszámú alkil)- vagy heterociklikus-(kis szénatomszámú alkoxi)-csoport;
- $R^5$ - $R^9$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-

vagy kis szénatomszámú alkilszulfonilcsoport; vagy

$R^6$  és  $R^5$  vagy  $R^6$  és  $R^7$  együtt butadienil-, metiléndioxi-, etiléndioxi- vagy izopropilidéndioxi-csoportot képeznek;

5

$R^a$  és  $R^b$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport;

10

$R^c$  és  $R^d$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy arilcsoport; vagy

$R^c$  és  $R^d$  a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-7-tagú heterociklikus maradékot képeznek;

15

Y jelentése valamely  $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-OC(O)OR^{10}$  vagy  $-NHC(O)OR^{10}$  képletű csoport;

20

$R^{10}$  jelentése kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú cikloalkil-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-, karboxil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkoxikarbonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkanoil-oxi-(kis szénatomszámú alkil)-, aril-, aril-(kis szénatomszámú alkil)-, aril-karbamoil-(kis szénatomszámú alkil)-, heterociklikus-, heterociklikus-(kis szénatomszámú alkil)-csoport vagy valamely  $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{1-4}$ -képletű csoport;

25

$R^{11}$  jelentése hidrogénatom vagy egy  $R^{10}$  csoport; vagy

30

$R^{10}$  és  $R^{11}$  a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-7-tagú heterociklikus maradékot képeznek;

Z jelentése  $-O-$ ,  $-S-$  vagy  $CH_2-$ ;

35

X jelentése  $-O-$ ,  $-S-$  vagy  $-NH-$ ;

n értéke 0 vagy 1; és

m értéke 1, 2 vagy 3)

és gyógyászati alapon alkalmas sóik.

40

A leírásban használt „kis szénatomszámú” jelző 1-7 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos csoportokat jelöl. Az „alkil-”, „alkoxi-” és „alkil-tio-”-csoportok, valamint az „alkanoilcsoportok” alkil-részei egyenes- vagy elágazóláncúak lehetnek. Az alkilcsoport pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szekunder butil- vagy terciar butil-csoport lehet. A „halogénatom” kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel; előnyös a klóratom. A „cikloalkilcsoportok” 3-8 szénatomot tartalmaznak (pl. ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport). Az „arilcsoportok” példáulként az adott esetben helyettesített fenilcsoportokat említjük meg, ahol is a helyettesítő különösen halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkiléndioxi-, karboxil- vagy trifluor-metil-csoport lehet. A „heterociklikus csoport” kifejezésen pl. mono- vagy biciklikus, 5-, 6-

45

vagy 7-tagú, heteroatomként oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó csoportok értendők, mint pl. a 2- és 3-furil-, 2-, 4- és 5-pirimidinil-, 2-, 3- és 4-piridil- és piridil-N-oxid-csoport, az 1,2- és 1,4-diazinil-, morfolin-, tiomorfolin-, tiomorfolin-4,4-dioxid-, 2,2-dime-

50

5- vagy 7-tagú, heteroatomként oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó csoportok értendők, mint pl. a 2- és 3-furil-, 2-, 4- és 5-pirimidinil-, 2-, 3- és 4-piridil- és piridil-N-oxid-csoport, az 1,2- és 1,4-diazinil-, morfolin-, tiomorfolin-, tiomorfolin-4,4-dioxid-, 2,2-dime-

55

60

til-1,3-dioxolanil-, 2- és 3-tienil-, izoxazolil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, pirrolil-, pirrolidinil-, piperidinil-, azepanil-, benzofuranil-, benzotienil-, indolil-, purinil-, kinolil-, izokinolil- és kinazolil-csoport. A fenti csoportok helyettesítve is lehetnek, pl. egy vagy két kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy halogén-helyettesítőt hordozhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben n értéke 1. és különösen amelyekben Z jelentése -O-. X jelentése előnyösen -O-. Y jelentése előnyösen -OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> csoport. m értéke előnyösen 2. R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> jelentése előnyösen hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú cikloalkil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkenil-, alkanoil-oxi-(kis szénatomszámú alkoxi)-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, halogén-(kis szénatomszámú alkoxi)- vagy di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoport vagy valamely (R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)N-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O- vagy R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)N-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub> képletű csoport, ahol R<sup>c</sup> és R<sup>d</sup> együtt piperidino- vagy morfolinocsoportot képeznek. Előnyösek továbbá azok a vegyületek, amelyekben R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> együtt metiléndioxi-csoportot képeznek.

Az (I) általános képletű vegyületekben R<sup>4</sup> előnyösen hidrogénatomot, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, fenil-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú cikloalkil-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-, fenil-, kis szénatomszámú alkoxi-fenil-, tienil-, pirimidinil- vagy morfolinocsoportot képvisel.

R<sup>5</sup>-R<sup>9</sup> jelentése előnyösen hidrogénatom, halogénatom vagy kis szénatomszámú alkoxycsoport. Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R<sup>5</sup> halogénatomot, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>9</sup> hidrogénatomot és R<sup>8</sup> kis szénatomszámú alkoxycsoportot képvisel.

R<sup>10</sup> jelentése előnyösen kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-, karboxil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkanoil-oxi-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, hidroxil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxikarbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-oxi-, trifluor-metil- vagy metiléndioxi-csoporttal helyettesítve lehet; fenil-karbamoil-(kis szénatomszámú alkil)- vagy ciklohexilcsoport; vagy valamely heterociklikus csoport, pl. piridil-, piridil-N-oxid-, N-(kis szénatomszámú alkil)-piridil-, tienil-, furil-, N-(kis szénatomszámú alkil)-pirrolil-, 1,4-diazinil-, pikolil-, pikolil-N-oxid-, furil-metil-, kinolil-, morfolinokarbonil-, morfolinokarbonil-(kis szénatomszámú alkil)- vagy pirrolidino-karbonil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport.

R<sup>11</sup> előnyösen hidrogénatomot képvisel.

Az (I) általános képletű vegyületek az endothelin-receptorokat gátolják és e hatásuknál fogva az endothelin-aktivitással összefüggő betegségek (különösen keringési megbetegedések, mint pl. hipertónia, iszkémia, érgörcsök és angina pectoris) kezelésére alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya

- az (I) általános képletű vegyületek és sóik felhasználása a fenti betegségek kezelésére;
- az (I) általános képletű vegyületek és sóik felhasználása hatóanyagként a fenti betegségek kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására;
- az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, X, Z, m és n jelentése a fent megadott és A jelentése hidroxil- vagy aminocsoport).

a) valamely R<sup>10</sup>NCO általános képletű izocianáttal vagy valamely (R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)NCOCl általános képletű karbamoil-kloriddal reagáltatunk (mely képletekben R<sup>10</sup> és R<sup>11</sup> jelentése a fent megadott); vagy

b) foszgénnel, majd valamely R<sup>10</sup>OH általános képletű alkohollal reagáltatunk; vagy valamely R<sup>10</sup>OC(O)Cl általános képletű klór-hangyasav-észterrel hozunk reakcióba; és

kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületben levő szubsztituenseket átalakítunk, és kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmas sóvá alakítunk.

A találmányunk tárgyát képező a) eljárást a karbamátoknak és karbamidoknak alkoholokból, ill. aminból történő, önmagukban ismert előállítás eljárásaival állíthatjuk elő. Így pl. egy A helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet valamely R<sup>10</sup>NCO általános képletű izocianáttal megfelelő vízmentes szerves oldószerben (pl. valamely szénhidrogén, mint pl. toluol), célszerűen melegítés közben reagáltatunk és ily módon Y helyén -OC(O)NHR<sup>10</sup> képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk. Az izocianátokat in situ képezhetjük, pl. egy R<sup>10</sup>CON<sub>3</sub> általános képletű azidból, hőbontással. Használóképpen, az Y helyén -NHC(O)NR<sup>10</sup> képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a

megfelelő, A helyén aminocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek felhasználásával állíthatjuk elő. Alternatív módon A helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>NC(O)Cl általános képletű vegyületekkel analóg reakciókörülmények között reagáltatva Y helyén

-OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket, illetve A helyén aminocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületekből Y helyén -NHC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő.

A találmányunk tárgyát képező b) eljárás szerint A helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet előbb foszgénnel, majd valamely R<sup>10</sup>OH általános képletű alkohollal reagáltatva Y helyén -OC(O)OR<sup>10</sup> képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet nyerünk. Foszgén helyett valamely foszgénsó - pl. difoszgén (Cl-COCCl<sub>3</sub>) vagy trifoszgén [CO(OCCL<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] - is alkalmazható. Analóg módon A helyén aminocsoportot tartalmazó (II)

általános képletű vegyületekből kiindulva Y helyén

–NHC(O)OR<sup>10</sup> képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk. A foszfént célszerűen inert vízmentes szerves oldószerrel (pl. szénhidrogének, mint pl. toluol) képezett oldat formájában alkalmazhatjuk. A foszfógnel történő reagáltatást szobahőmérsékleten hajthatjuk végre. A közbeső terméként képződő savkloridot közvetlenül valamely R<sup>10</sup>OH általános képletű alkohollal reagáltatjuk, célszerűen melegítés közben.

Egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületben levő szubsztituenseket átalakíthatunk. Így pl. az alábbi átalakításokat végezhetjük el:

- észtercsoportokat elszappanosíthatunk vagy alkoholsoporttá redukálhatunk;
- N-heterociklikus csoportokat (pl. piridilcsoportot) N-oxidá oxidálhatunk vagy N-alkilezhetünk;
- karbonsavcsoportot észterekké vagy amidokká alakíthatunk.

Végül az (I) általános képletű vegyületeket sóikká alakíthatjuk. A sók közül pl. az alkálifémeket (pl. nátrium- és káliumsók) és alkáliföldfémeket (pl. kalcium- és magnéziumsók) említjük meg.

A fenti műveleteket önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el.

A kiindulási anyagként felhasznált vegyületek általánosan ismertek (pl. az EP–A–0 526 708 és EP–A–510 526 sz. európai szabadalmi leírásokból) illetve a ténylegesen nem ismert vegyületeket vagy azokat a vegyületeket, amelyek előállítását konkrétan nem írták le, az ismert leírt eljárásokkal analóg módon állítjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeknek az endotelin-receptorokra kifejtett gátló hatását az alábbi tesztek segítségével igazoljuk.

#### 1. Endotelin-megkötés gátlása rekombináns ET<sub>A</sub>-receptoron

Humán placéntából származó humán ET<sub>A</sub>-receptor kódoló cDNS-t klónozzunk [M. Adachi, Y.-Y. Yang, Y. Furuichi és C. Miyamoto: BBRC 180, 1265–1272] és Bacilovírus-rovarsejt-rendszerben kifejezzük. A Bacilovírussal fertőzött rovarsejteket 23 literes fermentorban a fertőzés után 60 órával centrifugáljuk (3000 × g, 15 perc, 4 °C), trisz-pufferben (5 mM, pH 7,4, 1 mM MgCl<sub>2</sub>) újraszuspendáljuk és ismét centrifugáljuk. A sejteket ismételt újraszuspendálással és centrifugálás után 800 ml fenti pufferben szuszpendáljuk és –120 °C-on fagyasztjuk. A sejtek feltörését a szuszpenzióknak a megadott hipotóniás puffer-elegyben történő felengedésével végezzük el. A szuszpenziót ismételt fagyasztásos/felengedési ciklus után homogenizáljuk és centrifugáljuk (25 000 × g, 15 perc, 4 °C). Trisz-pufferben (75 mM, pH 7,4, 25 MgCl<sub>2</sub>, 250 mM szacharóz) történő szuszpendálás után 1 ml-es aliquot-részeket (fehérjetartalom kb. 3,5 mg/ml) –85 °C-on tárolunk.

A megkötéses teszt elvégzése céljából a megfagyasztott membránkészítményeket felengedjük és 25 000 g mellett 20 °C-on végzett 10 perces centrifugálás után teszt-pufferben (50 mM trisz-puffer, pH 7,4,

25 mM MNCI<sub>2</sub>, 1 mM EDTA és 0,5% szarvasmarhaszérumalbumin) újraszuszpendáljuk. 70 µg fehérjét tartalmazó 100 µl membránsuszpenziót 50 µl <sup>125</sup>I-endotelinnel (fajlagos aktivitás 2200 Ci/mMól) teszt-pufferben (25 000 cpm, végkoncentráció 20 pM) és változó koncentrációjú teszt-vegyületet tartalmazó 100 µl teszt-pufferrel inkubálunk. Az inkubálást 20 °C-on 2 órán át vagy 4 °C-on 24 órán keresztül végezzük el. A szabad és membránhoz kötött radioligand elválasztását üvegszűrőn történő szűréssel hajtuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a fenti teszt során mért gátló hatását az 1. táblázatban IC<sub>50</sub> értékek formájában adjuk meg IC<sub>50</sub> értékek a teszt-vegyület azon koncentrációját (µM) tekintjük, amely az <sup>125</sup>I-endotelin fajlagos megkötésének 50%-os gátlásához szükséges.

1. táblázat

Teszt-vegyület, példa sorszáma	IC <sub>50</sub> (µM)
10	0,001
70	0,006
75	0,003
120	0,007
134	0,044
140	0,009

#### II. Endotelin által előidézett összehúzódások gátlása, izolált patkány aortagyűrűkön

Kifejlett Wistar-Kyoto patkányok thorax-aortájából 5 mm hosszúságú gyűrűket vágunk ki. Az endotéliumot a belső felület enyhe dörzsölésével távolítjuk el. Minden gyűrűt 37 °C-on, 10 ml Krebs-Henseleit-oldatban, 95% oxigénből és 5% szén-dioxidból álló gázelegyben, izolált fürdőbe merítünk. A gyűrűk izometrius feszítését mérjük. A gyűrűket 3 g előfeszítésre nyújtjuk meg. A teszt-vegyülettel vagy hordozóval történő 10 perces inkubálás után kumulatív dózisokban endotelin-1-t adunk hozzá. A teszt-vegyület aktivitását az endotelin-1 dózis-hatás-görbéjének különböző koncentrációjú antagonistá jelenlétében megfigyelt jobbra eltolódásával fejezzük ki. Ez a jobbra eltolódás [vagy „dózisarány” (DR)] az antagonista jelenlétében és távollétében mért endotelin-1 EC<sub>50</sub> értékek hányadosának felel meg; ahol is az EC<sub>50</sub> érték a félmaximális összehúzódás előidézéséhez szükséges endotelin-koncentrációt jelöli.

A „dózis-arány”-ból (DR) computer-program segítségével minden dózis-hatás-görbére a megfelelő PA<sub>2</sub> értékeket az alábbi egyenlet segítségével számítjuk ki. Ez a PA<sub>2</sub>-érték a teszt-vegyület aktivitásának mértékétől tekinthető.

PA<sub>2</sub> = log(DR-1) - log(antagonista-koncentráció)

A teszt-vegyület távollétében az endotelin EC<sub>50</sub> értéke 0,3 nM.

Az (I) általános képletű vegyületek PA<sub>2</sub> értékeit a 2. táblázatban tüntetjük fel.

2. táblázat

Teszt-vegyület példa sorszáma	Dózis-arány (jobbraeltolódás)
10	8,2
70	9,0
75	7,3
120	7,2
134	7,3
140	7,0

III. Az (I) általános képletű vegyületek *in vivo* hatását patofiziológiai releváns patkány modellen a következőképpen határozzuk meg:

Agyvérzésre hajlamos, spontán-hipertenzív patkányokban érzéstelenítés mellett telimeretriás rendszert (PA-C40 implantátum) ültetünk be. Ennek célja az artériás vérnyomás és szívfrekvencia folyamatos mérése. Az operáció után az állatokat 2 hétig gyógyulni hagyjuk.

A telimeretriás mérések az állatok közepes artériás vérnyomásának emelkedését mutatják; ez az érték kb. 190 Hgmm. A teszt-vegyületet (30 mg/mg, gumi arabicumban) szonda segítségével adjuk be és a vérnyomást folyamatosan regisztráljuk. Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek vérnyomáscsökkenést okoznak, míg a gumi arabicum önmagában (placebo-kontroll) a vérnyomásra szignifikáns hatást nem fejt ki.

Az (I) általános képletű vegyületek egyik képviselőjével kapott mérési eredményt a 3. táblázatban tüntetjük fel.

3. táblázat

Teszt-vegyület példa sorszáma	közepes artériás vérnyomás %-os csökkenése (Hgmm)
70	30

Az (I) általános képletű vegyületek endotelin-megelőzés gátló hatásuk révén az érösszehűződést növelő folyamatokkal összefüggő megbetegedések kezelésére alkalmazhatók. E megbetegedések példáiként az alábbiakat említjük meg: magasvérnyomás, coronária megbetegedések, szívelégtelenség, renális és miokardiális iszkémia, veseelégtelenség, dialízis, agyi iszkémia, szívinfarktus, migrén, szubarachnoidális vérzés, Raynaud-szindróma és pulmonális magasnyomás. Az (I) általános képletű vegyületek továbbá atherosclerosis, Ballon-indukált értágítás utáni resztenozálódás, gyulladások, gyomor- és nyombélfekély, Ulcus cruris, gramnegatív szepszis, sokk, glomerulonefritis, vesekőlika, glaukóma, asztma kezelésére; diabetikus komplikációk és ciklosporin adagolásakor fellépő komplikációk kezelésére és megelőzésére, továbbá az endotelin-aktivitással összefüggő más betegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek a gyógyászatban orálisan, rektálisan, parenterálisan (pl. intravéná-

san, intramuszkulárisan, szubkután úton, intratekálisan vagy transzdermálisan) vagy szublingválisan adagolható készítmények vagy szemészeti készítmények vagy aeroszolok alakjában felhasználható készítmények formájában alkalmazhatók.

5 A kikészítési formák közül pl. a kapszulákat, tablettákat, orálisan adagolható szuszpenziókat vagy oldatokat, kúpokat, injekciós oldatokat, szemcseppeket, kenőcsöket vagy spray-oldatokat említjük meg.

10 Előnyös az intravénás, intramuszkuláris vagy orális adagolási forma. Az (I) általános képletű vegyületek dózisa a hatóanyag aktivitásától és adagolási módjától, a beteg korától és szükségleteitől függ. A napi dózis általában kb. 0,1–100 mg/kg testtömeg. A

15 találmányunk szerinti gyógyászati készítmények hatóanyagaként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati alkalmas sóját és inert hordozó- vagy segédanyagokat és adott esetben további farmakodinamikailag aktív anyagokat tartalmaznak.

20 A tabletták vagy granulátumok pl. számos kötő-, töltő-, hordozó- vagy hígítóanyagot tartalmazhatnak. A folyékony készítmények pl. steril vízzel elegyedő oldatok lehetnek. A kapszulák a hatóanyagon kívül töltő- vagy sűrítőanyagokat tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények továbbá ízjavító adalékokat, konzerválószerkeket, stabilizálószerkeket, nedvesítőszereket, emulgeálószerkeket, az ozmózisnyomás változtatására szolgáló sókat, puffereket és más adalékanyagokat tartalmazhatnak.

30 A fent említett hordozó- és hígítóanyagok szerves vagy szervetlen anyagok lehetnek, pl. víz zselatin, tejcukor, keményítő, magnézium-sztearát, talkum, gumi arabicum, polialkilénlikolok stb. A találmányunk szerinti gyógyászati készítmények kizárólagosan nemtoxikus hordozóanyagokat és segédanyagokat tartalmazhatnak.

35 Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

40 A példákban szereplő rövidítések jelentése a következő:

THF = tetrahydrofuran;

DMSO = dimetilszulfoxid;

45 MeOH = metanol;

fp.: = forráspont;

op.: = olvadáspont.

50 1. példa

a) 121,5 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-szulfonamid és 1 ml vízmentes toluol oldatához 57 mg 3-piridil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet 55 egy órán át 100 °C-on melegítjük, majd az oldatot kavasavégeloszlopra visszük fel és etil-acetáttal eluáljuk. Fehér por alakjában piridin-3-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-szulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert kapunk. MS: m/e = 630.4 (M + H)\*.

60

*A kiindulási anyag előállítása*

b) 3-metoxi-fenolt szulfuril-kloriddal M. Julia és I. de Rosnay módszerével [Chimie Therapeutique 5, 334 (1969)] reagáltatva 2-klór-5-metoxi-fenollá alakítunk.

c) 18,2 g 2-klór-5-metoxi-fenolt 150 ml vízmentes metanolban oldunk és előbb 9,3 g nátrium-metilátot, majd 25 g klór-malonsav-dimetil-észtert adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át 50 °C-on keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot választótölcsérben toluol és víz között megosztjuk és semlegesre mossuk. Etanolos kristályosítás után fehér kristályok alakjában dimetil-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi-malonátot kapunk, op.: 68–69 °C.

d) 1,43 g nátriumot 70 ml metanolban oldunk. Ezután 5,8 g dimetil-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi-malonátot és 2,29 g formamidin-acetátot adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazása mellett másfél órán át forraljuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot vízben felvesszük, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist elöntjük és a vizes fázis pH-ját ecetsavval 4-re állítjuk be. Fehér por alakjában 5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi-4,6-(1H,5H)-pirimidin-dion válik ki. MS: m/e = 268 (M).

e) 3,75 g 5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi-4,6-(1H,5H)-pirimidin-dion, 5,4 g N-etil-diizopropil-amin, 12,5 ml foszfor-oxi-klorid és 20 ml dioxán elegyét 18 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az illékony komponensek ledesztillálása után a maradékot etil-acetát és víz között megosztjuk és semlegesre mossuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a kívánt vegyületet kovasavgélen végzett kromatográfálással és diklór-metános eluálással tisztítjuk. Etanolos kristályosítás után fehér kristályok alakjában 4,6-diklór-5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi-pirimidin kapunk. Op.: 88–89 °C.

f) Vilmeier-reagenst állítunk elő oly módon, hogy 15,7 g dimetil-formamidhoz jég-hűtés közben 29 g szulfuril-kloridot csepegtetünk. Ezután 27,3 g 1,2-etiléndioxibenzolt csepegtetünk hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet egy órán át 100 °C-on keverjük, majd az oldatot jégre öntjük és a képződött szulfokloridot diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metán ledesztillálása után a maradékot tetrahidrofuránban felvesszük. Ezután 10 ml 25%-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá és az elegyet fél órán át keverjük. A képződő 1,4-benzodioxán-6-szulfonamidot etil-acetáttal kristályosítjuk. Enyhén sárga kristályokat kapunk. A szulfonamidot sztöchiometrikus mennyiségű kálium-hidroxid hozzáadásával káliumsóvá alakítjuk.

g) 917 mg 4,6-diklór-5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi-pirimidin és 1,29 g 1,4-benzodioxán-6-szulfonamid-sót (1f. példa) 4 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. A reakciót 100 °C-on egy órán át végezzük, majd az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot 1 n sósav és etil-acetát között megosztjuk. A reakcióterméket izoláljuk, majd propanolból kristályosítjuk. A kapott N-[6-klór-5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi]-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxán-6-szulfonamid 185–186 °C-on olvad.

h) 485 mg N-[6-klór-5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi]-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxán-6-szulfonamidot 115 mg nátriumból és 2 g etilenglikolból előál-

lított nátrium-glikolát-oldathoz adunk. A reakciót 100 °C-on egy órán át végezzük, majd a reakcióterméket izoláljuk, kovasavgélen kromatográfáljuk és 1:1 térfogatarányú diklór-metán/dietil-éter eleggyel eluáljuk. Diizopropil-éteres kristályosítás után fehér kristályok alakjában 180–181 °C-on olvadó N-[5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi]-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxán-6-szulfonamidot kapunk.

2. példa

a) 100 mg 4-piridil-karbonsavazid és 2 ml vízmentes toluol oldatát egy órán át 100 °C-on melegítjük, mikor is a megfelelő izocianát képződik. Ezután 100 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi]-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot adunk hozzá. A reakciót ezen a hőmérsékleten 2 órán át végezzük, majd a reakcióoldatot kovasavgél-oszlopra visszük fel és etil-acetáttal eluáljuk. A kapott piridin-4-il-karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter kloroformos kristályosítás után 230 °C-on olvad (bomlás).

*A kiindulási anyag előállítása*

b) Az (1,3-benzodioxol-5-szulfonamid)-káliumsót az 1. példa f) bekezdésében leírt eljárással 1,3-benzodioxolból állítjuk elő.

c) 458 mg 4,6-diklór-5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi-pirimidin és 574 mg (1,3-benzodioxol-5-szulfonamid)-káliumsó reakciójával N-[6-klór-5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi]-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő. A fehér kristályok metanolos kristályosítás után 230 °C-on olvadnak.

d) 470,3 mg, a 2c) példa szerint előállított vegyületet etilenglikolban nátrium-glikoláttal reagáltatunk. Fehér kristályok alakjában N-[5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi]-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot kapunk, op.: 164 °C.

e) 6,15 g izonikotinsavat és 5,55 g trietil-amin 50 ml acetonban oldunk. A –10 °C-ra hűtött oldathoz 6 g klór-hangyasav-etil-észtert csepegtetünk. Az elegyhez 2 óra múlva 0 °C-on 5 g nátrium-azid 20 ml vízzel képezett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet egy órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd a kiváló szilárd anyagot leszűrjük és kidobjuk. Az oldatot szobahőmérsékleten ledesztilláljuk, a maradékot diklór-metánnal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A visszamaradó folyadékot kovasavgélen kromatográfáljuk és diklór-metánnal eluáljuk. Színtelen folyadék alakjában 4-piridil-karbonsavazidot kapunk, amelyet mélyhűtőben (–18 °C) kristályosítunk. IR: 2141, 2190 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>).

3. példa

a) 100 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi]-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 100 mg 3-piridil-karbonsavazidból, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon piridin-3-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi)-fenoxi]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 114–115 °C (bomlás).

*A kiindulási anyag előállítása*

b) A 3-piridil-2-karbonsavazidot a 2. példa c) bekezdésében leírt eljárás szerint nikotinsavból állítjuk elő. IR: 2137, 2179  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ).

*4. példa*

a) A 2. példában ismertetett eljárással analóg módon 250 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 225 mg 2-piridil-karbonsavazidból piridin-2-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-6-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 206 °C (bomlás).

*A kiindulási anyag előállítása*

b) A 2-piridil-karbonsavazidot a 2. példa e) bekezdése szerinti eljárással pikolinsavból állítjuk elő.

*5. példa*

a) 100 mg 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoximetil]-benzolszulfonamidból és 100 mg 3-piridil-karbonsavazidból a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon piridin-3-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: m/e = 672.6 (M + H<sup>+</sup>).

*A kiindulási anyag előállítása*

b) 16 g metoxi-acetonitril és 11,45 g etanolt 50 ml dietil-éterben oldunk. Az oldatot 0 °C-on száraz sósavval telítjük. A kapott oldatot 3 napon át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert ledesztilláljuk; kristályosodás lép fel. Op.: 122 °C (bomlás).

c) 15,3 g a b) bekezdés szerint előállított imidoészter-hidrokloridot 25 ml metanolban oldunk. Ezután egy részletben 15,4 ml 6,5 n metanolos ammónia-oldatot öntünk hozzá. A képződő csapadék gyorsan feloldódik. Az oldatot szobahőmérsékleten 24 órán át állni hagyjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk; a kristályosodás fokozatosan megindul.

d) 5,1 g metoximetil-amidin-hidroklorid és 11,2 g (2-klór-5-metoxi-fenoxi)-dimetil-malonát reakciójával, az 1. példa d) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon por alakjában 2-metoximetil-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-4,6(1H,5H)-pirimidin-diont állítunk elő. MS: 312 (M).

e) Az 1. példa e) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4,6-diklór-2-metoximetil-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidint állítunk elő. Op.: 105 °C (etanolból).

f) Az e) bekezdés szerint előállított diklorid és (4-tercier-butyl-benzolszulfonamid)-káliumsó reakciójával, az 1. példa g) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-tercier butil-N-[6-klór-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot állítunk elő. MS: 526 (M + H<sup>+</sup>).

g) 0,3 g, az f) bekezdés szerint előállított vegyületből, az 1. példa h) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fe-

noxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot állítunk elő. MS: 551 (M).

*6. példa*

5 A 2. példában ismertetett eljárással analóg módon 100 mg 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 100 mg 2-piridil-karbonsavazidból piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 174–175 °C (etanolból).

*7. példa*

15 a) 200 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonilamidból és 165 mg 2-piridil-karbonsavazidból, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 160–162 °C.

*A kiindulási anyag előállítása*

25 b) 700 mg 4,6-diklór-2-metoximetil-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin és 766 mg (1,3-benzodioxol-5-szulfonamid)-káliumsó reakciójával, az 1. példa g) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon N-[6-klór-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő. Op.: 114–116 °C (etanolból).

30 c) A b) bekezdés szerint előállított vegyületet az 1. példa h) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidá alakítjuk.

*8. példa*

40 A 2. példában ismertetett eljárással analóg módon 125 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 90 mg 1-metil-pirrol-2-karbonsavazidból 1-metil-pirrol-2-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 618,3 (M + H<sup>+</sup>).

Az 1-metil-pirrol-2-karbonsavazidot 1-metil-pirrol-2-karbonsavból a 2. példa e) bekezdésében leírt eljárás szerint állítjuk elő. Színtelen folyadék. IR: 2132  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ).

*9. példa*

50 95 mg 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 90 mg 1,3-benzodioxol-5-karbonsavazidból, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,3-benzodioxol-5-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 671,4 (M + H<sup>+</sup>).

Az 1,3-benzodioxol-5-karbonsavazidot a megfelelő karbonsavból a 2. példa e) bekezdése szerinti eljárással állítjuk elő. IR: 2144  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ).

**10. példa**

a) 100 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-(2-metoxi-etil)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 80 mg 2-piridil-karbonsavazidból, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-etil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 156 °C (etanolból).

**A kiindulási anyag előállítása**

b) Metoxi-propionitril, sósav és etanol reakciójával, az 5. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon metoxietil-imidoetil-észter-hidrokloridot állítunk elő. MS: 116 (M-CH<sub>3</sub>).

c) A fenti vegyületből az 5. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon metoxietil-amidin-hidrokloridot állítunk elő.

d) 4,16 g a 10. c) példa szerint előállított anilin-hidroklorid és 8,66 g dimetil-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-malonát reakciójával, az 1. példa d) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon (2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metoxietil-4,6(1H,5H)-pirimidin-diont állítunk elő. MS: 326 (M).

e) Az előző bekezdés szerint előállított pirimidin-diont az 1. példa e) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4,6-diklór-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metoxietil-pirimidinné alakítjuk. Op.: 66,5–67,5 °C (etanolból).

f) 727 mg, a 10. e) példa szerint előállított diklorid és 718 mg (1,3-benzodioxol-5-szulfonamid)-káliumsó reakciójával N-[6-klór-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-etil)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő. Op.: 154–155 °C (metanolból).

g) A 10. f) példa szerint előállított vegyületet az 1. példa h) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(hidroxi-etoxi)-2-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidá alakítjuk. Op.: 135–136 °C (dietyl-éterből).

**11. példa**

100 mg 4-tercier butil-N-[(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 122 mg tiofén-3-karbonsavazidból, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon tiofén-3-il-karbaminsav-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonil-amino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 633,2 (M + H<sup>+</sup>)

A tiofén-3-karbonsavazidot tiofén-3-karbonsavból, a 2. példa e) bekezdésében leírt eljárás szerint állítjuk elő. Színtelen folyadék, amelyet mélyhűtőben –18 °C-on kristályosítunk. IR 2139 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>).

**12. példa**

100 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 122 mg tiofén-3-karbonsavazidból, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon tiofén-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonil-amino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 621,2 (M + H<sup>+</sup>).

**13. példa**

a) 100 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-szulfanil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 82 mg 2-piridil-karbonsavazidból, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metil-szulfanil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. A fehér kristályok etanos kristályosítás után 173–174 °C-on olvadnak.

b) 230 mg nátrium-metilát 15 ml metanollal képezett oldatát, 1,45 g (2-klór-5-metoxi-fenoxi)-dimetil-malonátot és 381 mg tiokarbamidot 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot 10 ml vízben oldjuk. A kapott oldathoz 630 mg dimetil-szulfátot adunk, az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 300 ml ecetsavat adunk hozzá. A képződő 5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-4,6-dihidroxi-2-metil-szulfanil-pirimidin kiválik. MS: 314 (M).

c) Az előző bekezdés szerint előállított 4,6-dihidropirimidint az 1. e) példában ismertetett eljárással analóg módon a megfelelő 4,6-diklór-vegyületté alakítjuk. Op.: 113–114 °C.

d) 500 mg, az előző bekezdés szerint előállított diklór-vegyület és 547 mg (1,3-benzodioxol-5-szulfonamid)-káliumsó reakciójával, az 1. példa g) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon N-[6-klór-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metilszulfanil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő. Op.: 110–112 °C (etanolból).

e) 350 mg, az előző bekezdés szerint előállított vegyületet etilén-glikolban nátrium-glikoláttal az 1. példa h) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Ily módon N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilszulfanil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot kapunk, MS: 542 (M).

**14. példa**

90 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 89 mg tiofén-3-karbonsavazidból, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon tiofén-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metoximetil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 665,1 (M + H<sup>+</sup>).

**15. példa**

a) 150 mg N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 139 mg tiofén-2-karbonsavazidból, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon tiofén-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonil-amino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 621,3 (M + H<sup>+</sup>), op.: 175 °C (bomlás).

b) A tiofén-2-karbonsavazidot a 2. példa e) bekezdésében leírt eljárás szerint tiofén-2-karbonsavból állítjuk elő.



**16. példa**

125 mg N-[5-(2-klór-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-(metoxi-etil)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 103 mg tiofén-3-il-karbonsavazidból a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon tiofén-3-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2-metil-etil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő, MS: m/e = 679,3 (M + H<sup>+</sup>).

**17. példa**

a) 200 mg N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 195 mg 2-piridil-karbonsavazidból, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 217–218 °C (etanolból).

**A kiindulási anyag előállítása**

b) 4-metoxi-fenil-cianid, metanol és sósav reakciójával, az 5. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-(metoxi-fenil)-metil-imido-észter-hidrokloridot állítunk elő. MS: 165 (M).

c) A fenti vegyületből ammóniával 4-(metoxi-fenil)-amidin-hidrokloridot készítenek. MS: 150 (M).

d) 7,63 g (2-metoxi-fenoxi)-dimetil-malonát és 5,6 g (4-metoxi-fenil)-amidin-hidroklorid reakciójával, az 1. példa d) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2-(4-metoxi-fenil)-5-(2-metoxi-fenoxi)-4,6(1H,5H)-pirimidin-diont állítunk elő MS: 340 (M).

e) A fenti vegyületből az 1. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4,6-diklór-2-(4-metoxi-fenil)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidint állítunk elő. Op.: 113–114 °C (etanolból).

f) Az 1. példa g) bekezdésével analóg módon 755 mg, az e) bekezdés szerint előállított vegyület és 765 mg (1,3-benzodioxol-5-szulfonamid)-káliumsó reakciójával N-[6-klór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő, op.: 187–188 °C (etanolból).

g) 542 mg, az f) bekezdés szerint előállított vegyület és nátrium-glikolát reakciójával az 1. példa h) bekezdésével analóg módon N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő, MS: 567 (M).

**18. példa**

a) 200 mg N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 165 mg 2-piridil-karbonsavazidból, a 2. példával analóg módon piridin-2-il-karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 197 °C (etanolból).

**A kiindulási anyag előállítása**

b) 1,4 g 4,6-diklór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin és 1,9 g (1,3-benzodioxol-5-szulfonamid)-káli-

umsó reakciójával, az 1. példa g) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon N-[6-klór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő, op.: 185–186 °C.

5 c) Az 1. példa h) bekezdésével analóg módon 1,5 g, a b) bekezdés szerint előállított vegyület és nátrium-glikolát reakciójával N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő, op.: 159,5–160 °C.

10

**19. példa**

a) A 2. példával analóg módon 125 mg N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 75 mg 2-piridil-karbonsavazidból piridin-2-il-karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 612,3 (M + H<sup>+</sup>), op.: 212 °C (bomlás).

**20. A kiindulási anyag előállítása**

b) 1,2 g 4,6-diklór-5-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin és 1,45 g (1,3-benzodioxol-5-szulfonamid)-káliumsó reakciójával, az 1. példa g) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon N-[6-klór-5-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő, op.: 167–168 °C.

25 c) 0,31 g, a b) bekezdés szerint előállított vegyületből, az 1h) példában ismertetett eljárással analóg módon N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő, op.: 182 °C (etil-acetáttól).

**20. példa**

a) 0,044 ml 3-fluor-fenil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 3-fluor-fenil-karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenil-szulfonamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 644 (M).

40

**A kiindulási anyag előállítása**

b) 4 g 4,6-diklór-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin (1. e) példa) és 7,1 g (4-tercier butil-benzolszulfonamid)-káliumsó reakciójával, az 1. g) példában ismertetett eljárással analóg módon p-tercier butil-N-[6-klór-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-4,4-pirimidinil]-benzolszulfonamidot állítunk elő, op.: 152–153 °C.

45 c) 2,55 g, a b) példa szerint előállított klorid és 0,85 g nátrium 30 ml etilén-glikolban végzett reagáltatásával p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidot állítunk elő. Op.: 140 °C.

**21. példa**

50 0,044 ml 2-fluor-fenil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2-fluor-fenil-karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-

60

fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 644 (M).

*22. példa*

0,042 ml fenil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, fenil-karbaminsav-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 627,4 (M + H).

*23. példa*

60 mg 4-klór-izocianát és 100 mg terciér butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-klór-fenil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 661,3 (M + H).

*24. példa*

50 mg 3-metoxi-fenil-izocianát és 100 mg terciér butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 3-metoxi-fenil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 657,3 (M + H).

*25. példa*

0,056 ml 4-trifluor-metil-fenil-izocianát és 100 mg terciér butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-trifluor-metil-fenil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 695,3 (M + H).

*26. példa*

69 mg 2-karbometoxi-fenil-izocianát és 100 mg terciér butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonil-amino]-benzoesav-metil-észtert állítunk elő. MS: 685,3 (M + H).

*27. példa*

0,05 ml 3-metil-fenil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 3-tolil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 640 (M).

*28. példa*

58 mg 2-piridil-karbonsavazid és 100 mg p-tercier

butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 628,4 (M + H).

*29. példa*

59 mg 2-pirazin-karbonsavazid és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 408 (M-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SCl).

*30. példa*

58 mg 3-piridil-karbonsavazid és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-3-il-karbaminsav-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 628,4 (M + H).

*31. példa*

58 mg 4-piridil-karbonsavazid és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő.

*32. példa*

0,052 ml 2-metoxi-fenil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2-metoxi-fenoxi-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 656 (M).

*33. példa*

2-acetoxifenil-karbonsavazid és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon ecetsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxi-karbonilamino]-fenil-észtert állítunk elő. MS: 642 (M-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O).

*34. példa*

90 mg. a 33. példa szerint előállított vegyületet 5 ml etanolban oldunk. 1 ml 6 n sósavat adunk hozzá és a reakcióelegyet 6 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk, a nyersteget etil-acetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk, az oldószert forgóbepárlón eltávolítjuk, a mara-

dékot kovasavgélen kromatografáljuk és 6:1 arányú diklór-metán/etil-acetát eleggyel eluáljuk. Ily módon 2-hidroxi-fenil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő, MS: 428 (M-C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>SCl).

35. példa

0,048 ml benzil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon benzil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 641 (M + H).

36. példa

0,038 ml izopropil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon izopropil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 592 (M).

37. példa

0,025 ml etil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon etil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 579 (M).

38. példa

100 mg. a 28. példa szerint előállított vegyületet 15 ml diklór-metánban oldunk, majd 60 mg 3-klór-perbenzoesavat adunk hozzá és a reakcióelegyet 12 órán át visszafolytató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután a reakcióelegyet vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és az oldószert forgóbepárlón eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 20:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel eluáljuk. Ily módon 1-oxi-piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert kapunk, MS: 644,4 (M + H).

39. példa

60 mg. a 31. példa szerint előállított vegyület és 33 mg 3-klór-perbenzoesav reakciójával a 38. példa szerint 1-oxi-piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert kapunk, MS: 644,4 (M + H).

40. példa

Az 1. példa a) bekezdése szerint előállított vegyület metil-jodiddal történő alkilezésével 3-[2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-szulfonamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-1-metil-piridinium-jodidot állítunk elő.

41. példa

A 40. példa szerint előállított vegyületet nátrium-metiláttal mint bázissal deprotonálunk. Ily módon N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(1-metil-piridin-3-iltio-karbamoil-oxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot állítunk elő.

42. példa

Az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 0,05 ml fenil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(m-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid (EP-A-526 708 sz. európai közrebecsátási irat) reakciójával fenil-karbaminsav-2-[6-[4-(tercier butil-fenil-szulfonamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 593,4 (M + H).

43. példa

A 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, 62 mg 2-piridil-karbonsavazidból és 100 mg p-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(m-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidból piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenil-szulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 594,5 (M + H).

44. példa

A 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, 62 mg 4-piridil-karbonsavazidból és 100 mg p-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(m-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidból piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 594,5 (M + H).

45. példa

A 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, 84 mg kinaldin-karbonsavazidból és 100 mg p-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(m-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidból kinolin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 644,3 (M + H).

46. példa

0,062 ml (R)-1-fenil-etil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(m-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon (R)-1-fenil-etil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 621 (M + H).

47. példa

0,05 ml ciklohexil-izocianát és 100 mg p-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(m-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon ciklohexil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenil-szulfonamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 599 (M + H).

*48. példa*

0,24 ml izocianato-ecetsav-etil-észter és 500 p-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(m-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon [2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxi-karbonilamino]-ecetsav-etil-észtert állítunk elő. MS: 603,5 (M + H).

*49. példa*

410 mg [2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonil-amino]-ecetsav-etil-észtert 20 ml etanolban 1,36 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal elegyítünk és a reakcióoldatot 60 °C-on 2 órán át melegítjük. Ezután 1,36 ml 1 n sósavat adunk hozzá és a reakcióelegyet forgóbepárlón bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 10:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel eluáljuk. 300 mg [2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxi-karbonilamino]-ecetsavat kapunk. MS: 573,3 (M-H).

*50. példa*

100 mg [2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxi-karbonil-amino]-ecetsav-etil-észtert 3 ml etanolban oldunk, 3 ml tetrahidrofuránnal elegyítjük, majd szobahőmérsékleten 36 mg kalcium-kloridot és 25 mg nátrium-borohidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, forgóbepárlón bepároljuk, majd a maradékot híg citromsav és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk, a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és diklór-metánnal (20:1) eluáljuk. 78 mg 2-hidroxi-etil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert kapunk. MS: 561 (M + H).

*51. példa*

0,15 ml morfolin-4-karbonil-kloridból és 200 mg p-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(m-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidból, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, 154 mg 4-dimetil-amino-piridin hozzáadása mellett, 12 órás reakcióidővel morfolin-4-karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 587,4 (M + H).

*52. példa*

100 mg 2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonil-amino-ecetsavat 15 ml diklór-metánban 0,015 ml morfolinnal, 22 mg dimetilamino-piridinnel és 33 mg N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)-karbodiimid-hidrokloriddal elegyítünk. A reakcióoldatot egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd forgóbepárlón bepároljuk. A maradékot etil-acetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk, az oldószert forgóbepárlón

lón eltávolítjuk, a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 40:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel eluáljuk. 80 mg 2-morfolin-4-il-2-oxo-etil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert kapunk. MS: 644,5 (M + H).

*53. példa*

100 mg 2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonil-amino-ecetsavból és 0,014 ml pirrolidinből, az 52. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 628,5 (M + H).

*54. példa*

100 mg 2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonil-amino-ecetsavból és 0,016 ml anilinnből, az 52. példában ismertetett eljárással analóg módon fenilkarbamoil-metil-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 650,5 (M + H).

*55. példa*

100 mg p-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(m-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid és 78 mg etil-2-izocianato-4-metil-valerát reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2-[2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonil-amino]-4-metil-pentánsav-etil-észtert állítunk elő. MS: 659 (M + H).

*56. példa*

Piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter metil-jodiddal végzett alkilezésével 4-[2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-1-metil-piridinium-jodidot állítunk elő.

*57. példa*

3-furil-izocianát és N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamid reakciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon furán-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő.

*58. példa*

2-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-izopropil-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból (EP-A-526 708 sz. európai közrebocsátási irat) piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-2-izopropil-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 119–120 °C.

*59. példa*

4-piridil-karbonsavazidból és az 58. példa kiindulási anyagából, a 2. a) példával analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-2-izopropil-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő.

*60. példa*

2-piridil-karbonsavazidból és p-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(o-metoxi-fenoxi)-2-propil-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidből (EP-A-526 708 sz. európai közrebocsátási irat) piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-propil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 147–149 °C.

*61. példa*

4-piridil-karbonsavazidból és a 60. példa kiindulási anyagából, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-propil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 147–149 °C.

*62. példa*

2-piridil-karbonsavazidból és p-tercier butil-N-[6-(2-tercier butil-6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(o-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidből (EP-A-526 708 sz. európai közrebocsátási irat), a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[2-tercier butil-6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő.

*63. példa*

4-piridil-karbonsavazidból és a 62. példa kiindulási anyagából, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-[2-tercier butil-6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő.

*64. példa*

2-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[2-ciklopropil-6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidből (lásd EP-A-526 708 sz. európai közrebocsátási irat), a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonamino)-2-ciklopropil-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő.

*65. példa*

4-piridil-karbonsavazidból és a 64. példa kiindulási anyagából, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonamino)-2-ciklopropil-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő.

*66. példa*

2-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(tiofen-2-il)-

pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidből (EP-A-526 708 sz. európai közrebocsátási irat), a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-tiofen-2-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 175–180 °C.

*67. példa*

4-piridil-karbonsavazidból és a 66. példa kiindulási anyagából, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon pirimidin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-tiofen-2-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 188–192 °C.

*68. példa*

2-piridil-karbonsavazidból és p-tercier butil-N-[6-(hidroxi-etoxi)-5-(o-metoxi-fenoxi)-2-metil-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidből (EP-A-526 708 sz. európai közrebocsátási irat), a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő.

*69. példa*

4-piridil-karbonsavazidból és a 68. példa kiindulási anyagából, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 155–158 °C.

*70. példa*

a) 2-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidinil]-benzolszulfonamidből (EP-A-526 708 sz. európai közrebocsátási irat), a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 203–204 °C.

*b) A nátriumsó előállítása*

414 mg, az a) bekezdés szerint előállított vegyületet dioxánban oldunk. Az oldatot sztöchiometrikus mennyiségű nátrium-metilát 2 ml metanollal képezett oldattal elegyítjük. A kiváló nátriumsót szűrjük és 60 °C-on gondosan megszártjuk.

Analízis:

50 számított: C% = 57,14; H% = 4,65;  
N% = 14,13; S% = 4,62;  
talált: C% = 56,85; H% = 4,85;  
N% = 13,94; S% = 4,60.

*c) A hidroklorid előállítása*

414 mg, az a) bekezdés szerint előállított vegyületet vízmentes dioxánban oldunk és fölös mennyiségű vízmentes dioxános hidrogén-kloriddal elegyítjük. A kiváló amorf csapadékot szűrjük és 30 °C-on vízsugárszivattyúval előidézett vákuumban állandó súlyig szárítjuk.

**71. példa**

4-piridil-karbonsavazidból és a 70. példa a) bekezdése szerinti kiindulási anyagból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 138–141 °C.

**72. példa**

a) 2-piridin-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(2-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 679,3 (M + H); IR: 1735 (KBr, karbamát).

**A kiindulási anyag előállítása**

b) (2-metoxi-fenoxi)-malonsav-dimetil-észter (EP-A-526 708 sz. európai közrebecsátási irat) és morfolin-formamidin reakciójával az 1. példa d) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(morfolin-4-il)-4,6(1H,5H)-pirimidin-diont állítunk elő. Ebből a vegyületből foszfor-oxi-kloriddal történő reagáltatással 4,6-diklór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(morfolin-4-il)-pirimidint készítünk, amelyből (4-tercier butil-benzolszulfonamid)-káliumsóval történő reagáltatással (4-tercier butil-N-[6-klór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot állítunk elő, végül a vegyületet nátrium-etilén-glikoláttal történő reagáltatással 4-tercier butil-N-[6-(2-(hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il)-benzolszulfonamidá alakítjuk.

**73. példa**

4-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésével analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(2-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 679,5 (M + H); IR: 1739 (KBr, karbamát).

**74. példa**

3-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésével analóg módon piridin-3-il-karbaminsav-2-[6-(2-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 679,5 (M + H); IR: 1735 (KBr, karbamát).

**75. példa**

2-furán-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében analóg módon furán-2-il-karbaminsav-2-[6-(2-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 679,5 (M + H); IR: 1735 (KBr, karbamát).

noxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 668,2 (M + H); IR: 1718 (KBr, karbamát).

**5 76. példa**

3-metil-izoxazol-5-il-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésével analóg módon 3-metil-izoxazol-5-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 103–107 °C.

A kiindulási anyagként felhasznált karbonsavazidot 3-metil-izoxazol-5-il-karbonsav [tetrahedron Letters 327, (1967)] és nátrium-azid reakciójával, a 2. példa e) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állíthatjuk elő.

**77. példa**

a) A 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2-piridil-karbonsavazidból és 4-ciklopropil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-ciklopropil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 656 (M + H), IR: 1732 (karbamát).

**A kiindulási anyag előállítása**

b) 4-ciklopropil-anilint [Bull. Soc. Belg. 84, 1197 (1975)] diazotálunk, majd kéndioxiddal és kuprokloriddal (Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) történő reagáltatással (3 órán át szobahőmérsékleten) 4-ciklopropil-benzolszulfonilkloriddá alakítunk. Ezt a vegyületet ammónium-hidroxiddal aminolízisnek vetjük alá, majd a kapott 4-ciklopropil-benzolszulfonamidot (op.: 158–168 °C) etanolban kálium-hidroxiddal a megfelelő káliumsóvá alakítunk.

A kapott (4-ciklopropil-benzolszulfonamid)-káliumsót 4,6-diklór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 679,5 (M + H); IR: 1739 (KBr, karbamát).

**78. példa**

a) A 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2-piridil-karbonsavazidból és 4-metilszulfanil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból piridin-2-il-karbaminsav-2-N-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-metil-fenilszulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 175–178 °C.

**A kiindulási anyag előállítása**

b) Az 1. példa g) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon (p-metiltio-benzolszulfonamid)-káliumsó és 4,6-diklór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin reakciójával 4-metilszulfanil-N-[6-klór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidin-2-il)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot, majd ebből a vegyületből nátrium-etilén-glikoláttal történő reagáltatással 4-metilszulfonil-

N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot állítunk elő. Op.: 194–195 °C.

79. példa

4-metilszulfanil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(pirimidin-2-il)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 3-metil-izoxazol-5-il-karbonsavazidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analog módon 3-metil-izoxazol-5-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-metilszulfanil-fenilszulfonil-amino)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 187–189 °C.

80. példa

a) 2-piridil-karbonsavazidból és 4-vinil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-vinil-fenilszulfonil-amino)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 166–173 °C.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy (p-vinil-benzolszulfonamid)-káliumsót 4,6-diklór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidinnel reagáltatunk, majd a kapott 4-vinil-N-[6-klór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(pirimidin-2-il)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot nátrium-etilenglikolláttal hozzuk reakcióba. Op.: 182–184 °C.

81. példa

a) A 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analog módon 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 3-metil-izoxazol-5-il-karbonsavazidból 3-metil-izoxazol-5-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonil-amino)-5-(2-klór-5-metoxi-benzil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 715,5 (M + H).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

b) 4-klór-m-krezolt dimetil-szulfáttal metilezünk, majd a kapott 1-klór-4-metoxi-2-metil-benzolt N-brómszukcinimiddel reagáltatjuk. A kapott 2-(bróm-metil)-1-klór-4-metoxi-benzolt dietil-malonáttal alkilezzük. A kapott (2-klór-5-metoxi-benzil)-malonsav-dietil-észtert az 1. példa d) bekezdésében ismertetett eljárással analog módon morfolin-formamidinnel kondenzáljuk. A kapott 5-(2-klór-5-metoxi-benzil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4,6(1H,5H)-diont foszfor-oxi-kloriddal, az 1. példa e) bekezdésében ismertetett eljárással analog módon klórozuk. A kapott 4,6-diklór-5-(2-klór-5-metoxi-benzil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidint az 1. példa g) bekezdésében ismertetett eljárással analog módon (4-tercier butil-benzolszulfonamid)-káliumsóval reagáltatjuk. A kapott 4-tercier butil-N-[6-klór-5-(2-klór-5-metoxi-benzil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot az 1. példa h) bekezdésében ismertetett eljárással analog módon nátrium-etilén-glikolláttal reagáltatjuk. A kapott 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi-benzil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid 159–162 °C-on olvad.

82. példa

0,1 g 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot és 0,1 g 2-piridil-karbonsavazidot 20 ml toluolban 3 órán át 110 °C-on keverünk. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot víz és kloroform között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen végzett kromatográfálással és kloroformos eluálással tisztítjuk, végül kloroform-éter elegyből átkristályosítjuk, 0,09 g piridin-2-il-karbaminsav-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonil-amino)-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert kapunk. Op.: 193 °C, MS: M = 609.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) 40 ml metanolból és 0,54 g nátriumból elkészített nátrium-metilát-oldathoz 0,86 g formamidin-acetátot és 2 g (2-metoxi-fenilszulfanil)-malonsav-dimetil-észtert [J. Org. Chem. 55, 33–38 (1990)] adunk. A reakcióelegyet 4 órán át 80 °C-on keverjük és bepároljuk. A maradékot toluol és víz között megosztjuk, a vizes fázist pH 3 értékre állítjuk be. A kiváló csapadékot szűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. 0,4 g 6-hidroxi-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-3,4-dihidro-pirimidin-4-ont kapunk. op.: 291 °C.

b) 0,35 g 6-hidroxi-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-3,4-dihidro-pirimidin-4-ont 10 ml dioxánban 0,7 ml Hünig-bázissal és 0,65 ml foszfor-oxi-kloriddal elegyítünk. A narancsszínű reakcióelegyet 20 órán át 80 °C-on keverjük, majd a reagens fölöslegét és a dioxánt ledesztilláljuk. A maradékot diklór-metánban felvesszük és vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mosunk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, a maradékot kovasavgélen végzett kromatográfálással és diklór-metános eluálással tisztítjuk. 0,27 g 4,6-diklór-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-pirimidint kapunk. Op.: 103 °C.

c) 0,24 g 4,6-diklór-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-pirimidin és 0,415 g (p-tercier butil-szulfonamid)-káliumsó 5 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal kepezett elegyét argon-atmoszférában egy órán át 120 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet 50 ml vízzel elegyítjük és a pH-t 1-re állítjuk be. A kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, majd etil-acetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és diklór-metánnal és kloroformmal eluáljuk. 0,26 g 4-tercier butil-N-[6-klór-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot kapunk. Op.: 186 °C.

d) 0,015 g nátriumból és 0,326 g etilenglikolból készített nátriumglikolát-oldathoz 0,1 g 4-tercier butil-N-[6-klór-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot adunk. A reakcióelegyet argon-atmoszférában 2 órán át 60 °C-on keverjük, majd 1 n sósav és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és kloroformmal eluáljuk. Hab alakjában 0,077 g 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot kapunk. MS: 489 (M).

*83. példa*

4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxifenilszulfanil)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 82. példában ismertetett eljárással analóg módon piridin-3-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butilfenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 115 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) (2-metoxi-fenilszulfanil)-malonsav-dimetil-észter és 2-amidin-pirimidin reakciójával, a 82. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon olaj alakjában 6-hidroxi-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-3,4-dihidro-2,2'-bipirimidin-4-ont állítunk elő. A kapott terméket a 82. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon foszfor-oxi-kloriddal reagáltatjuk. A kapott 4,6-diklór-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-2,2'-bipirimidint a 82. példa c) bekezdésével analóg módon (p-tercier butil-benzolszulfonamid)-káliumsóval hozzuk reakcióba. A kapott 4-tercier butil-N-[6-klór-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot a 82. példa d) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, nátrium-glikoláttal történő reagáltatással 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenilszulfanil)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolszulfonamiddá alakítjuk.

*84. példa*

a) A 82. példában ismertetett eljárással analóg módon 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxifenilszulfanil)-2-metil-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 2-piridil-karbonsavazidból piridin-4-il-karbaminsav-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxifenilszulfanil)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. Op.: 157 °C.

b) A kiindulási anyagként felhasznált szulfonamidot a 82 a)–d) példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, azonban az a) bekezdés során formamidin-acetát helyett acetamidin-hidrokloridot alkalmazunk.

*85. példa*

a) p-tercier butil-N-[5-(2-bróm-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidból és 2-piridil-karbonsavazidból a 2 a) példa szerint piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-bróm-5-metoxi-fenoxi)-6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő.

*A kiindulási anyag előállítása*

b) 4,6-diklór-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidint N-bróm-szukcinimiddal ecetsav és ecetsavanhidrid elegyében 100 °C-on brómozunk. A kapott 4,6-diklór-5-(2-bróm-5-metoxi-fenoxi)-pirimidint p-tercier butil-benzolszulfonamid-káliumsóval reagáltatjuk. A kapott N-[5-(2-bróm-5-metoxi-fenoxi)-6-klór-pirimidin-4-il]-4-tercier butil-benzolszulfonamid és nátrium-etilén-glikolát reakciójával p-tercier butil-N-[5-(2-bróm-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidot állítunk elő.

*86. példa*

a) p-tercier butil-N-[5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butilfenilszulfonilamino)-5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő.

*A kiindulási anyag előállítása*

b) 2-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-propán-1,3-dionsavat formamid-acetáttal kondenzálunk. A kapott 5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4,6-diolt foszfor-oxi-kloriddal reagáltatjuk, a kapott 4,6-diklór-5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-pirimidint p-tercier butil-benzolszulfonamid-káliumsóval hozzuk reakcióba, majd a kapott 4-tercier butil-N-[6-klór-5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid és nátrium-etilén-glikolát reakciójával p-tercier butil-N-[5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidot állítunk elő.

*87. példa*

2-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 624,2 (M + H).

*88. példa*

a) A 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, 2-piridil-karbonsavazidból és 3,4-dimetoxi-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamidból piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(3,4-dimetoxi-fenilszulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 632,5 (M + H).

b) A kiindulási anyagot az 1. e) példa szerinti vegyületből (3,4-dimetoxi-benzolszulfonamid)-káliumsóval történő reagáltatással, az 1. példa g) és h) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. MS: 412 (M-SO<sub>2</sub>Cl).

*89. példa*

a) Az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, fenil-izocianát és ecetsav-2-(4-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-aminosulfonil)-fenoxi)-etil-észter reakciójával ecetsav-2-(4-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(2-fenil-karbamoiloxi)-etoxi)-pirimidin-4-il-sulfamoil)-fenoxi)-etil-észtert állítunk elő. MS: 639,4 (M + H).

*A kiindulási anyag előállítása*

b) 9 g ecetsav-2-fenoxi-etil-észtert 75 ml diklór-metánban oldunk és az oldatot 11 ml jéghideg klórszulfon-savba csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át utóreagáltatjuk, majd jegesvíz és diklór-metán között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és az oldószert forgóhéparlón eltávolítjuk. A maradékot etil-



acetát és hexán elegyből kristályosítjuk. 4,3 g ecetsav-2-(4-klórszulfonil-fenoxi)-etil-észtert kapunk.

c) 0,783 g [6-(2-tercier butil-dimetil-szililoxi)-etoxi]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amin (526 708 EP-A 526 708 sz. európai közrebocsátási irat) és 30 ml tetrahydrofuran oldatához 0,436 g 60%-os nátrium-hidridet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd 0,7 g ecetsav-2-(4-klórszulfonil-fenoxi)-etil-észtert adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük, majd jégre öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és diklór-metán/etil-acetát eleggyel eluáljuk. Fehér hab alakjában 460 mg szililcsoporttal védett terméket kapunk, amelyet 20 ml acetonitrilben 0 °C-on 3 ml 40%-os fluor-hidrogénsavval lassan elegyítünk. A reakcióelegyet 30 percen át 0 °C-on és szobahőmérsékleten 90 percen keresztül keverjük, majd jeges 2 n kálium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 30:1 arányú diklór-metán/metanol eleggyel eluáljuk. 319 mg kívánt terméket kapunk, MS: 520 (M + H).

#### 90. példa

2-piridil-karbonsavazidból és ecetsav-2-[4-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-aminoszulfonil]-fenoxi]-etil-észterből, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon ecetsav-2-[4-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(2-piridin-2-il-karbamoil-oxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfonamoil]-fenoxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 640,5 (M + H).

#### 91. példa

4-piridil-karbonsavazidból és ecetsav-2-[4-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-aminoszulfonil]-fenoxi]-etil-észterből, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon ecetsav-2-[4-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(2-piridin-4-il-karbamoil-oxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-fenoxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 640,5 (M + H).

#### 92. példa

3-piridil-karbonsavazidból és ecetsav-2-[4-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-aminoszulfonil]-fenoxi]-etil-észterből, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon ecetsav-2-[4-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(2-piridin-3-il-karbamoil-oxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-fenoxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 640,4 (M + H).

#### 93. példa

2-fluor-fenil-izocianát és ecetsav-2-[4-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-aminoszulfonil]-fenoxi]-etil-észter reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon ecetsav-2-[4-[6-(2-fluor-fenilkarbamoil-oxi)-etoxi]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-fenoxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 657,4 (M + H).

#### 94. példa

A 89. példa szerinti vegyület lúgos elszapponosításával fenil-karbaminsav-2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 597,3 (M + H).

#### 95. példa

A 90. példa szerinti vegyület lúgos elszapponosításával piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 598,6 (M + H).

#### 96. példa

A 91. példa szerinti vegyület lúgos elszapponosításával piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 596,6 (M + H).

#### 97. példa

A 92. példa szerinti vegyület lúgos elszapponosításával piridin-3-il-karbaminsav-2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 598,4 (M + H).

#### 98. példa

A 93. példa szerinti vegyület lúgos elszapponosításával 2-fluor-fenil-karbaminsav-2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 615,4 (M + H).

#### 99. példa

N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonamid és 2-fluor-izocianát reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2-fluor-fenil-karbaminsav-2-[6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil-szulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 728,5 (M + H).

A kiindulási anyagot 2-(2-metoxi-fenoxi)-1-(morfolin-4-il)-etán és klórszulfonsav reakciójával, majd a kapott 4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonilklorid és a 89. c) példa szerinti amin analóg módon végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

#### 100. példa

2-piridil-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésével analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 709,2 (M-H).

#### 101. példa

4-piridil-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésével analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-N-[6-(4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil-

sulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi-  
etil-észtert állítunk elő. MS: 711,4 (M + H).

#### 102. példa

Pirazin-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-  
etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(2-  
morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonamidból, a 2.  
példa a) bekezdésével analóg módon piridin-2-il-kar-  
baminsav-2-[6-(4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-  
etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimi-  
din-4-il-oxi-etil-észtert állítunk elő. MS: 712,5 (M + H).

#### 103. példa

a) 2-fluor-fenil-izocianát és ecetsav-2-[4-[5-(2-klór-  
5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il-ami-  
noszulfonil]-fenoxi]-etil-észter reakciójával, az 1. példa  
a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon  
ecetsav-2-[4-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(fluor-  
fenil-karbamoiloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il-szulfamoil]-  
fenoxi]-etilésztert állítunk elő. MS: 691,6 (M + H).

#### A kiindulási anyag előállítása

b) 6-[2-(tercier butil-dimetil-szilaniloxi)-etoxi]-5-(2-  
klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amin és a 89. b) példa  
szerinti szulfonilklorid reakciójával, a 89. példa c)  
bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon a fel-  
használt vegyületet állítjuk elő. MS: 554,3 (M + H).

c) 9,9 g 4,6-diklór-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pimi-  
din (1. e. példa) és 400 ml etanol oldatába  $-78^{\circ}\text{C}$ -on  
kb. 500 ml ammóniát vezetünk. A reakcióelegyet 15  
órán át  $-78^{\circ}\text{C}$ -on, majd 50 órán keresztül szobahőmér-  
sékleten keverjük és utána bepároljuk. A maradékot  
etil-acetát és víz között megosztjuk, majd a szerves  
fázist feldolgozzuk. Sárga kristályok alakjában 8,53 g  
6-klór-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amin  
kapunk. MS: 285 (M).

d) 8,53 g, az előző bekezdés szerint előállított ve-  
gyületet 0,82 g nátriumból és 100 ml etilenglikolból  
készített oldathoz adunk  $50^{\circ}\text{C}$ -on. Az oldatot 20 órán  
át  $100^{\circ}\text{C}$ -on melegítjük, majd félig telített ammónium-  
klorid-oldat és diklór-metán között megosztjuk és fel-  
dolgozzuk. Fehér szilárd anyag alakjában 8,3 g 2-[6-  
amino-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-4-pirimidin-4-il-oxi]-  
1-etanolt kapunk, amelyet további tisztítás nélkül szili-  
lezünk. E célból a kapott terméket (8,3 g) 300 ml  
metilén-kloridban oldjuk, 8,15 g dimetilamino-piridint,  
majd szobahőmérsékleten 10,05 g terciér butil-dimetil-  
klór-szilánt adunk hozzá. A reakcióoldatot 5 órán át  
szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük, az oldatot  
bepároljuk, a bepárlási maradékot félig telített ammó-  
nium-klorid-oldat és etil-acetát között megosztjuk. A  
szerves fázist feldolgozzuk. Metilén-klorid és hexán  
elegyében történő kristályosítás után 7 g [6-(2-tercier  
butil-dimetil-szilaniloxi)-etoxi]-5-(2-klór-5-metoxi-fen-  
oxi)-pirimidin-4-il-amin kapunk: MS: 410 (M-CH<sub>3</sub>).

#### 104. példa

A 103. a) példa szerint előállított vegyület lúgos  
elszappanosításával 2-fluor-fenil-karbaminsav-2-[5-(2-

[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(4-(2-hidroxi-etoxi)-  
fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi)-etil-észtert állí-  
tunk elő.

#### 5 105. példa

Ecetsav-2-[4-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hid-  
roxi-etoxi)-pirimidin-4-il-aminoszulfonil]-fenoxi]-etil-  
észterből és 2-piridil-karbonsavazidból, a 2. példa a)  
bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon ecet-  
sav-2-[4-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-piridin-2-il-  
karbamoil-oxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-fenoxi]-  
etil-észtert állítunk elő. MS: 674,5 (M + H).

#### 106. példa

5 A 105. példa szerinti vegyület lúgos elszappanosítá-  
sával piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fen-  
oxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-  
4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 632,4 (M + H).

#### 20 107. példa

a) N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-  
etoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-  
etoxi)-benzolszulfonamid és 2-fluor-fenil-izocianát re-  
akciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett  
25 eljárással analóg módon 2-fluor-fenil-karbaminsav-2-  
[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(2-morfo-  
lin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-  
il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 762,5 (M + H).

#### 30 A kiindulási anyag előállítása

b) A 99. példa szerinti szulfonilklorid és 6-[2-(terci-  
er butil-dimetil-szilanil-oxi)-5-(2-klór-5-metoxi-fen-  
oxi)-pirimidin-4-il]-amin reakciójával, a 89. példa c)  
bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon a  
35 felhasznált kiindulási anyagot állítjuk elő. MS: 525  
(M-SO<sub>2</sub>Cl).

#### 108. példa

40 N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-  
pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-  
etoxi)-benzolszulfonamid és 2-piridil-karbonsavazid re-  
akciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett elj-  
rással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-  
klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-  
2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-  
45 etil-észtert állítunk elő. MS: 745,5 (M + H).

#### 109. példa

50 N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-  
pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-  
etoxi)-benzolszulfonamid és 4-piridil-karbonsavazid re-  
akciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett elj-  
rással analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-[5-(2-  
klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-  
2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-  
55 etil-észtert állítunk elő. MS: 745,6 (M + H).

#### 110. példa

60 N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-  
pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-  
etoxi)-benzolszulfonamid és 2-piridil-karbonsavazid re-  
akciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett elj-  
rással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-  
klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-  
2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-  
etil-észtert állítunk elő. MS: 745,6 (M + H).

oxi)-benzolszulfonamid és pirazin-karbonsavazid reakciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon pirazin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 746,4 (M + H).

### 111. példa

a) Fenil-izocianát és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. a) példában analóg módon fenil-karbaminsav-2-[6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 710,5 (M + H).

### A kiindulási anyag előállítása

b) A 99. példa szerinti szulfonilklorid és 6-[2-(tercier butil-dimetil-szilaniloxi)-etoxi]-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amin reakciójával, a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő a felhasznált kiindulási anyagot.

c) A b) bekezdés során felhasznált amint 4,6-diklór-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidinből (EP 526 708 sz. európai szabadalmi leírás), a 103 példa c) és d) bekezdésben leírt eljárás szerint állítjuk elő.

### 112. példa

a) 2-fluor-fenil-izocianát és 5-[N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-aminoszulfonil]-2-metoxi-fenoxi-ecetsav-etil-észter reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon [5-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(2-fluor-fenil-karbamoil-oxi)-etoxi]-pirimidin-4-il-szulfamoil]-2-metoxi-fenoxi]-ecetsav-etil-észtert állítunk elő. MS: 621 (M-SO<sub>2</sub>Cl).

### A kiindulási anyag előállítása

b) A kiindulási anyagot 6-[2-(tercier butil-dimetil-szilaniloxi)-etoxi]-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amin és (2-metoxi-5-klórszulfonil)-fenoxi-ecetsav-etil-észter (EP 526 708 sz. európai szabadalmi leírás) reakciójával, a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

### 113. példa

A 112 a) példa szerinti vegyület lúgos elszappanosításával 5-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(2-fluor-fenil-karbamoil-oxi)-etoxi]-pirimidin-4-il-szulfamoil]-2-metoxi-fenoxi]-ecetsavat állítunk elő. MS: 693,4 (M + H).

### 114. példa

a) 2-piridil-karbonsavazidból és N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 715,3 (M + H).

### A kiindulási anyag előállítása

b) A kiindulási anyagot 6-[2-(tercier butil-dimetil-szilaniloxi)-etoxi]-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amin és 4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonilklorid reakciójával, a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. MS: 495 (M-SO<sub>2</sub>Cl).

c) A b) bekezdés szerint felhasznált szulfonilkloridot 4-(fenoxi-acetil)-morfolin és klórszulfonsav reakciójával, a 89. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

### 115. példa

Pirazin-karbonsavazidból és N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil-szulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 716,4 (M + H).

### 116. példa

a) 2-piridil-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonamidból, a 2 a) példával analóg módon, piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 681,3 (M + H).

### A kiindulási anyag előállítása

b) a fenti kiindulási anyagot a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, azonban szulfonilklorid komponensként a 114. példa szerinti vegyületet alkalmazzuk.

### 117. példa

4-piridil-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-4-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 681,5 (M + H).

### 118. példa

a) 2-piridil-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 679,4 (M + H).

### A kiindulási anyag előállítása

b) A kiindulási anyagot a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, azonban szulfonilklorid komponensként 4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzolszulfonilkloridot alkalmazzuk. MS: 558 (M).

c) Az előző bekezdés szerint felhasznált szulfokloridot 4-(1-oxo-3-fenil-propil)-morfolin és klórszulfonsav reakciójával, a 89. példa b) bekezdésében leírt módon állítjuk elő. MS: 317 (M + H).

#### 119. példa

a) 2-piridil-karbonsavazidból és N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzolszulfonamidből a 2. a) példában analóg módon, piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 713,6 (M + H).

#### A kiindulási anyag előállítása

b) A kiindulási anyagot 6-[2-(tercier butil-dimetil-szilaniloxi)-etoxi]-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amin és a 118. példa szerinti szulfoklorid reakciójával, a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. MS: 557 (M-Cl).

#### 120. példa

a) 2-piridil-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzolszulfonamidből, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenil-szulfonil-amino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 709,5 (M + H).

#### A kiindulási anyag előállítása

b) A kiindulási anyagot 4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzolszulfonilkloridból kiindulva, a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. MS: 524 (M-SO<sub>2</sub>).

c) A b) bekezdésnél felhasznált szulfokloridot 3-(2-metoxi-fenil)-1-morfolin-4-il-propanon és klórszulfonsav reakciójával, a 89. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

#### 121. példa

a) 2-piridil-karbonsavazidból és N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzolszulfonamidből, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 743,3 (M + H).

b) A kiindulási anyagot 6-[2-(tercier butil-dimetil-szilaniloxi)-etoxi]-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-amin és a 120. b) példa szerinti szulfoklorid reakciójával, a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. MS: 623,6 (M + H).

#### 122. példa

Pirazinkarbonsavazidból és N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzolszulfonamidből,

a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon pirimidin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 744,5 (M + H).

#### 123. példa

a) 2-piridil-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)-benzolszulfonamidből, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(4-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(3-piperidin-1-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 707,5 (M + H).

#### A kiindulási anyag előállítása

b) A kiindulási anyagot a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, reakciókomponensként 4-metoxi-3-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)-benzolszulfonilkloridot alkalmazva.

c) A b) bekezdés szerint felhasznált szulfokloridot 3-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-1-il-propanon és klórszulfonsav reakciójával, a 89. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. MS: 345 (M).

#### 124. példa

a) 2-piridil-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipiridin-4-il]-4-metoxi-3-(3-piperidin-1-il-3-oxo-propil)-benzolszulfonamidből, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(3-piperidin-1-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino)-2,2'-bipiridin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 785,5 (M + H).

#### A kiindulási anyag előállítása

b) A 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon járunk el és a 123 b) példa szerinti szulfokloridot 6-[2-(tercier butil-dimetil-szilaniloxi)-etoxi]-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipiridin-4-il-aminval reagáltatjuk. MS: 665,5 (M + H).

c) A fenti kiindulási anyagot 4,6-diklór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipiridinből, a 103. példa c) és d) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. MS: 454 (M-CH<sub>3</sub>).

#### 125. példa

a) 2-fluor-fenil-izocianát és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etoxi)-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2-fluor-fenil-karbaminsav-2-[6-[4-metoxi-3-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-piridin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 726,6 (M + H).

#### A kiindulási anyag előállítása

b) A kiindulási anyagot a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, reakci-

ókomponensként 4-metoxi-3-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etoxi)-benzolszulfonilkloridot alkalmazva. MS: 524 (M-SO<sub>2</sub>).

c) A b) bekezdés szerint alkalmazott szulfokloridot 2-(2-metoxi-fenoxi)-1-piperidin-1-il-etanolból kiindulva, a 89. példa b) bekezdése szerint állítjuk elő.

*126. példa*

a) 2-piridil-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-2-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzolszulfonamid reakciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-metoxi-2-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonil-amino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 709,4 (M + H).

*A kiindulási anyag előállítás*

b) A kiindulási anyagot a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, reakciókomponensként 4-metoxi-2-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzolszulfonamidot alkalmazva. MS: 524 (M-SO<sub>2</sub>).

c) A b) bekezdés során alkalmazott szulfokloridot 3-(3-metoxi-fenil)-1-morfolin-4-il-propanon és klórszulfonsav reakciójával, a 89. példa b) bekezdése szerint állítjuk elő.

*127. példa*

a) 2-piridil-karbonsavazid és 4-(2-bróm-etoxi)-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-4-pirimidinil]-benzolszulfonamid reakciójával, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-(2-bróm-etoxi)-fenilszulfonil-amino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 660,3 (M + H).

*A kiindulási anyag előállítás*

b) A kiindulási anyagot a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, reakciókomponensként 4-(2-bróm-etoxi)-benzolszulfonilkloridot alkalmazva. MS: 475 (M-SO<sub>2</sub>).

*128. példa*

a) 2-piridil-karbonsavazidból és ecetsav-3-[4-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoi]-fenoxi]-propil-észterből, a 2. a) példával analóg módon ecetsav-3-[4-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(2-piridin-2-il-karbamoiloxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoi]-fenoxi]-propil-észtert állítunk elő. MS: 654,5 (M + H).

*A kiindulási anyag előállítás*

b) A kiindulási anyagot a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, ecetsav-3-(4-klórszulfonil-fenoxi)-propil-észter felhasználásával állítjuk elő. MS: 534,3 (M + H).

c) A b) bekezdés során felhasznált szulfokloridot 3-fenoxi-1-propanol-acetát és klórszulfonsav reakciójával, a 89. példa d) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

*129. példa*

A 128. példa a) bekezdése szerinti vegyület lúgos elszappanosításával piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenilszulfonil-amino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 612,4 (M + H).

*130. példa*

a) 2-piridil-karbonsavazidból és N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-[2-morfolin-4-il-2-oxo-etil]-benzolszulfonamidból, a 2. a) példával analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilszulfonil-amino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert állítunk elő. MS: 695,6 (M + H).

*A kiindulási anyag előállítás*

b) A kiindulási anyagot 4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzolszulfonilkloridból, a 89. példa c) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. MS: 510 (M-SO<sub>2</sub>).

c) A b) bekezdés során alkalmazott szulfokloridot 2-(2-metoxi-fenil)-1-(morfolin-4-il)-etanon és klórszulfonsav reakciójával, a 89. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

*131. példa*

a) Fenil-izocianát és 4-tercier butil-N-[6-(2-amino-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(3-fenil-karbamid)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot állítunk elő. MS: 526 (M-SO<sub>2</sub>Cl).

*A kiindulási anyag előállítás*

b) A kiindulási anyagot az 1 h) példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, etilén-glikol helyett etanolamint és a 20. b) példa szerinti vegyületet alkalmazva. MS: 407 (M-SO<sub>2</sub>Cl).

*132. példa*

2-fluor-fenil-izocianát és 4-tercier butil-N-[6-(2-amino-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid reakciójával, az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-[3-(2-fluor-fenil)-karbamido]-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot állítunk elő. MS: 544 (M-SO<sub>2</sub>Cl).

*133. példa*

2-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-amino-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(3-piridin-2-il-karbamid)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot állítunk elő. MS: 627,4 (M + H).

*134. példa*

4-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-amino-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(3-piridin-2-il-karbamido)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot állítunk elő. MS: 627,5 (M + H).

*135. példa*

3-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-amino-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(3-piridin-2-il-karbamido)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot állítunk elő. MS: 407 (M-SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O).

*136. példa*

A 135. példa szerint előállított vegyület oxidációjával, a 38. példában ismertetett eljárással analóg módon 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(3-1-oxi-piridin-4-il)-karbamido]-etoxi]-pirimidin-4-il-benzolszulfonamidot állítunk elő.

*137. példa*

a) 2-piridil-karbonsavazidból és 4-tercier butil-N-[6-(2-amino-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-tercier butil-N-[5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-6-[2-(3-piridin-2-il-karbamido)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot állítunk elő. MS: 607,4 (M + H).

*A kiindulási anyag előállítása*

b) A kiindulási anyagot az 1. példa h) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, etilénlikol helyett etanolamint, és 4-tercier butil-N-[6-klór-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidot (EP 510 526 sz. európai szabadalmi leírás) alkalmazva. MS: 487,5 (M + H).

*138. példa*

110 mg N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot 3 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk, majd 3 ml 2 mólos toluolos foszgén-oldatot adunk hozzá. A reakciót szobahőmérsékleten 2 napon át folytatjuk le. Ezután az oldószert és a reagens fölöslegét ledesztilláljuk. A maradékot 2 ml vízmentes dioxánban oldjuk és 250 mg 2-(hidroxi-metil)-piridint adunk hozzá. A reakcióoldatot 2 órán át 70 °C-on állni hagyjuk, majd az illékony komponenseket ledesztilláljuk. A maradékot kovasavgélén kromatografáljuk és etil-acetáttal eluáljuk. 70 mg karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-3-il-metil-észtert kapunk. MS: 627,3 (M + H).

*139. példa*

250 mg N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi-

fenoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból, a 138. példában ismertetett eljárással analóg módon karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-2-il-metil-észtert állítunk elő. Op.: 148–150 °C (etanolból).

*140. példa*

250 mg N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból, a 138. példában ismertetett eljárással analóg módon karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-2-il-metil-észtert állítunk elő. MS: 629,2 (M + H).

*141. példa*

175 mg 4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 2-(hidroxi-metil)-piridinből, a 138. példában ismertetett eljárással analóg módon karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-benzolszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-2-il-metil-észtert állítunk elő. IR: 1751 cm<sup>-1</sup> (észter C=O).

*142. példa*

125 mg N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 3-(hidroxi-metil)-furanból, a 138. példában ismertetett eljárással analóg módon karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-furan-3-il-metil-észtert állítunk elő. MS: 620 (M + H<sup>+</sup>).

*143. példa*

0,1 g 4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid (EP-A 526 708 sz. európai közrebocsátási irat) és 1 ml diklór-metán oldatához 0,3 ml 20%-os toluolos foszgén-oldatot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át 20 °C-on keverjük, majd bepároljuk. A maradékot 5 ml toluolban 0,183 ml 3-(hidroxi-metil)-piridinnel elegyítjük. A reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot kloroform és víz között megosztjuk, a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. Kovasavgélén végzett kromatografálás, 8:2 arányú diklór-metán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálás és etanolos kristályosítás után 43 mg karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-3-il-metil-észtert kapunk. Op.: 118–119 °C, MS: M = 657.

*144. példa*

4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 2-(hidroxi-metil)-piridinből, a 143. példában ismertetett eljárással analóg módon karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-2-il-metil-észtert állítunk elő. Op.: 122 °C, MS: M = 657.

*145. példa*

4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 4-(hidroxi-metil)-piridinből, a 143. példában ismertetett eljárással analóg módon karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-4-il-metil-észter állítunk elő. Hab. MS: M = 657.

*146. példa*

4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenilszulfonil)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 3-(hidroxi-metil)-piridinből, a 138. példában ismertetett eljárással analóg módon karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenilszulfonil)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-3-il-metil-észter állítunk elő.

*147. példa*

4-tercier butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenilszulfonil)-2-metil-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból és 3-(hidroxi-metil)-piridinből, a 138. példában ismertetett eljárással analóg módon karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenilszulfonil)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-3-il-metil-észter állítunk elő.

*148. példa*

a) N-[2-(2-benziloxi-etil)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamidból és 2-piridil-karbonsavazidból, a 2. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-2-(2-benziloxi-etil)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter állítunk elő. Op.: 143 °C.

b) A kiindulási anyagot az 1. példa d) és e) bekezdésében, valamint a 2. példa b), c) és d) bekezdésében leírt eljárás szerint állítjuk elő, azonban az 1. példa d) bekezdésénél formamidin-acetát helyett 2-benziloxi-etil-amidin-hidrokloridot alkalmazunk.

*149. példa*

a) N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidin-4-il]-3-izopropil-4-metoxi-benzolszulfonamidból és 2-piridil-karbonsavazidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(3-izopropil-4-metoxi-fenilszulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter állítunk elő. Op.: 191–193 °C.

b) A kiindulási anyagot az 1. példa e) bekezdése szerinti vegyület és (4-metoxi-3-izopropil-fenilszulfonamid)-káliumsó reakciójával, az 1. példa g) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon, majd azt követő glikolízissel, az 1. h) példa szerint állítjuk elő. Op.: 167–168 °C.

*150. példa*

a) N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-(3-metoxi-propil)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodi-

oxol-5-szulfonamidból és 2-piridil-karbonsavazidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-o-(3-metoxi-propil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter állítunk elő. Op.: 163–164 °C.

5 b) A fenti kiindulási anyagot a 10. példa b)–g) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, azonban a 10. b) példa során metoxi-propilnitril helyett metoxi-butíronitril alkalmazunk. Op.: 137 °C.

*151. példa*

2-piridil-karbonsavazidból és 4-dimetilamino-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamidból, a 2. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-dimetilaminofenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter állítunk elő. MS: 664,4 (M–H).

20 A kiindulási anyagot a 72. példa b) bekezdése szerint állítjuk elő, reakciókomponensként (4-dimetilaminobenzolszulfonamid)-káliumsót alkalmazva.

*152. példa*

25 Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

furán-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 604,9 (M + H<sup>+</sup>);

30 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metilszulfonil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 171–172 °C (etanolból);

35 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 135 °C (bomlás);

40 furán-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 711,2 (M + H<sup>+</sup>);

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metilszulfonil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 155 °C (etanolból);

45 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 199–200 °C;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 199–200 °C (etanolból);

piridin-2-il-karbaminsav-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 168 °C;

55 piridin-2-il-karbaminsav-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 188 °C;

piridin-2-il-karbaminsav-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 219–220 °C;

- piridin-2-il-karbaminsav-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 178–179 °C (etanolból);
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(3,4,5,-trimetoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 748,4 (M + H<sup>+</sup>);
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metilszulfonil-3-(morfolin-4-il-karbonil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 203 °C (bomlás);
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metil-szulfonil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 168–169 °C (etanolból);
- piridin-2-il-karbaminsav-(RS)-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2,3-dimetoxi-propoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 173–174 °C (etanolból);
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2-metilszulfonil-etoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 158–159 °C (etanolból);
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-2-(furán-2-il-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi)-etil-észter, MS: 690,2 (M + H<sup>+</sup>);
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(3-metoxi-fenil)-6-(4-metilszulfonil-3-morfolin-4-il-karbonil-fenilszulfonamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 801,4 [M-H<sup>+</sup>];
- piridin-2-il-karbaminsav-(RS)-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2-metilszulfonil-etoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 183 °C (etanolból);
- tiofén-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 695,2 (M + H<sup>+</sup>);
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metilszulfonil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 211–212 °C (etanolból);
- tiofén-3-il-karbaminsav-(RS)-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonil-amino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2-metilszulfonil-etoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 727,3 (M + H<sup>+</sup>);
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-metoxi-5-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 188–189 °C (etanolból);
- tiofén-3-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 677,3 [M + H<sup>+</sup>];
- tiofén-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 675,3 [M + H<sup>+</sup>];
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter.
- pirimidin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 157 °C (bomlás);
- 5 tiofén-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 693,1 (M + H<sup>+</sup>);
- pirimidin-2-il-karbaminsav-2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 185–186 °C (etanolból);
- 10 pirimidin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 615,2 (M + H<sup>+</sup>);
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-fenilszulfonilamino-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 190 °C (etanolból);
- 15 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-metilfenilszulfonil-amino)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 194 °C (etanolból);
- 20 tiofén-3-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-metoxi-fenilszulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 649,4 [M + H<sup>+</sup>];
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 671,4 [M + H<sup>+</sup>];
- 25 furán-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-metoxi-fenilszulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 635,4 [M + H<sup>+</sup>];
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-izobutil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 176–177 °C;
- 30 pirazin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-metoxi-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 182–183 °C;
- 35 furán-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 659,5 [M-H<sup>+</sup>];
- piridin-2-il-karbaminsav-(S)-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 178 °C (etanolból);
- 40 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-karbonil-fenil-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 147 °C (bomlás);
- 45 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-piperidin-1-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 214–215 °C;
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-tiomorfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 210 °C;
- 50 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-prop-2-inil-oxi-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 177–178 °C;
- 55 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 236 °C (bomlás);
- piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-azepan-1-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 201–202 °C;
- 60



**153. példa**

125 mg N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il]-4-izobutil-benzolszulfonamidot 2 ml diklór-metánban oldunk, majd 3 ml 1,9 mólos toluolos foszféng-olddal csepegtetünk hozzá. Szobahőmérsékleten végzett egy órás reakció után a klór-formiát képződik. A reagens fölöslegét ledesztilláljuk és a maradékot 5 ml tetrahydrofuránban oldjuk. Ezután erős keverés közben 2 ml 25%-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük, majd a karbamátot izoláljuk. 100 mg karbaminsav-2-[6-(4-izobutil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert kapunk. Op.: 138–140 °C (diethyl-éterből).

**154. példa**

A 153. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:  
 morfolin-4-karbonsav-2-[6-(4-izobutil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 178–179 °C (diethyl-éterből);  
 imidazol-1-karbonsav-2-[6-(4-izobutil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 153 °C (bomlás);  
 imidazol-2-karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonil)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metilszulfonil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 646,4 [M + H<sup>+</sup>];  
 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metilszulfonil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter MS: 672,2 [M + H<sup>+</sup>];  
 (S)-2-[2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-3-fenil-propionsav-tercier butil-észter, MS: 785,4 [M + H<sup>+</sup>];  
 (S)-2-[2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-3-fenil-propionsav-etil-észter, MS: 757 [M + H<sup>+</sup>];  
 tiazol-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-metoxi-fenil-szulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 650,3 [M-H<sup>-</sup>].

**155. példa**

A 138. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:  
 karbonsav-1,3-benzodioxol-5-il-metil-észter-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, op.: 154–155 °C (etanolból);  
 karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter, MS: 692,4 [M + H<sup>-</sup>];  
 karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-3-il-metil-észter, MS: 685,4 [M + H<sup>-</sup>];  
 karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-furán-2-il-metil-észter, MS: 674,4 [M-H<sup>-</sup>];  
 karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-

(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-furán-3-il-metil-észter, MS: 674,4 [M-H<sup>-</sup>];

**156. példa**

5 (S)-2-[2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-3-fenil-propionsav-etil-észterből az etilésztercsoportot kálium-hidroxidos elszappanosítással (S)-2-[2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-3-fenil-propionsavat állítunk elő. Fehér szilárd anyag. MS: 729,3 [M + H<sup>+</sup>].

**157. példa**

15 Piridin-2-il-karbaminsav-(S)-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észtert 1 n dioxános hidrogén-kloriddal 80 °C-on egy órán át kezelünk. A kapott piridin-2-il-karbaminsav-(R)-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-6-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter 142–143 °C-on olvad (etanolból).

**25 A. példa**

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítenek:

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
(I) általános képletű vegyület	10,0–100,0
30 Laktóz	125,0
Kukoricakeményítő	75,0
Talkum	4,0
Magnézium-sztearát	1,0

**35 B. példa**

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű kapszulákat készítenek:

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
(I) általános képletű vegyület	25,0
40 Laktóz	150,0
Kukoricakeményítő	20,0
Talkum	5,0

**C. példa**

45 Alábbi összetételű injekciós oldatot készítenek:

Komponens	Mennyiség
(I) általános képletű vegyület	3,0 mg
Zselatin	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
50 Injekciós célokra alkalmas víz	ad 1,0 ml

**D. példa**

55 500 mg (I) általános képletű vegyületet 3,5 ml Myglyol 812-ben és 0,08 g benzil-alkoholban szuszpendálunk. A kapott szuszpenziót adagolószelleppel el-látott tartányba töltjük. A tartányba a szelepen keresztül nyomás alatt 5,0 g Freon 12-t töltünk. A Freont a Myglyol-benzilalkohol elegyben rázogatózás közben oldjuk. A spray-tartány kb. 100 dózist tartalmaz, amelyek egyenként adagolhatók.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek mely képletben  $R^1$ - $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkenilcsoport, halogénatom, trifluor-metil-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, halogén-(kis szénatomszámú alkoxi)-, kis szénatomszámú cikloalkil-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkanoil)-amino-(kis szénatomszámú alkoxi)-, alkanoil-amino-(kis szénatomszámú alkil)-, karboxi-(kis szénatomszámú alkoxi)-, karboxi-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkoxikarbonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkoxikarbonil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, alkanoil-oxi-(kis szénatomszámú alkoxi)-, alkanoil-oxi-(kis szénatomszámú alkil)-, alkoxikarbonil-, karboxil-, amino-, mono- vagy di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoport vagy  $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$  vagy  $R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}-$  képletű csoport;
- $R^2$  és  $R^3$  együtt butadienil-, metiléndioxi-, etiléndioxi- vagy izopropiléndioxi-csoportot képeznek;
- $R^4$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú cikloalkil-, trifluor-metil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkenil-oxi-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkil-tio-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-(kis szénatomszámú alkoxi)-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, dihidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, kis szénatomszámú alkoxi-alkil-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú alkoxi)-, di-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkoxi)-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkoxi)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkoxi)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, 2-metoxi-3-hidroxi-propoxi-, 2-hidroxi-3-fenil-propil-, amino-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-amino-(kis szénatomszámú alkil)-, di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-(kis szénatomszámú alkil)-, amino-, kis szénatomszámú alkil-amino-, di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-, aril-amino-, aril-, aril-tio-, aril-oxi-, aril-(kis szénatomszámú alkil)-, aril-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkil)-, aril-(kis szénatomszámú alkil)-(kis szénatomszámú alkoxi)-, heterociklikus-, heterociklikus-(kis szénatomszámú alkoxi)-csoport;
- $R^5$ - $R^9$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil- vagy kis szénatomszámú alkilszulfonil-csoport;
- $R^6$  és  $R^5$  vagy  $R^6$  és  $R^7$  együtt butadienil-, metiléndioxi-, etiléndioxi- vagy izopropiléndioxi-csoportot képeznek;
- $R^a$  és  $R^b$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport;
- 5  $R^c$  és  $R^d$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy arilcsoport; vagy
- $R^c$  és  $R^d$  a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-7-tagú heterociklikus maradékot képeznek;
- 10 Y jelentése valamely  $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-OC(O)OR^{10}$  vagy  $-NHC(O)OR^{10}$  képletű csoport;
- $R^{10}$  jelentése kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú cikloalkil-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-, karboxi-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkoxikarbonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkanoil-oxi-(kis szénatomszámú alkil)-, aril-, aril-(kis szénatomszámú alkil)-, arilkarbamoil-(kis szénatomszámú alkil)-, heterociklikus-, heterociklikus-(kis szénatomszámú alkil)-csoport vagy valamely  $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{1-4}$ -képletű csoport;
- $R^{11}$  jelentése hidrogénatom vagy egy  $R^{10}$  csoport;
- 25  $R^{10}$  és  $R^{11}$  a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-7-tagú heterociklikus maradékot képeznek;
- Z jelentése  $-O-$ ,  $-S-$  vagy  $CH_2-$ ;
- 30 X jelentése  $-O-$ ,  $-S-$  vagy  $-NH-$ ;
- n értéke 0 vagy 1; és
- m értéke 1, 2 vagy 3)
- és gyógyászatiilag alkalmas sóik.
2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy n értéke 1 és Z jelentése  $-O-$ .
3. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy X jelentése  $-O-$ .
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy  $R^5$  jelentése halogénatom;  $R^8$  jelentése kis szénatomszámú alkoxics csoport és  $R^6$ ,  $R^7$  és  $R^9$  jelentése hidrogénatom.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy  $R^3$  jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport és  $R^1$  és  $R^2$  jelentése hidrogénatom.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy  $R^4$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, fenil-, kis szénatomszámú alkoxi-fenil-, fenil-(kis szénatomszámú alkoxi)-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú cikloalkil-, pirimidinil-, morfolino- vagy tienilcsoport.
- 55 7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy Y jelentése  $-OC(O)NR^{10}R^{11}$  képletű csoport.
8. A 7. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy  $R^{10}$  jelentése heterociklikus csoport és  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom.

9. A 8. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy R<sup>10</sup> jelentése piridilcsoport.

10. A 9. igénypont szerinti alábbi (I) általános képletű vegyületek:

piridin-2-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(metoxi-metil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(metoxi-metil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-etil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metilszulfonil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ilszulfonilamino)-5-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

1-oxi-piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-2-izopropil-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-propil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[2-tercier butil-6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-2-ciklopropil-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-tiofen-2-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

5 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-metilszulfonil-fenilszulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-vinil-fenilszulfonilamino)-2,2'-bipiridin-4-il-oxi]-etil-észter;

10 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-bróm-5-metoxi-fenoxi)-6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

15 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(3,4-dimetoxi-fenilszulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

ecetsav-2-[4-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(2-piridin-2-il-karbamoil-oxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-fenoxi]-etil-észter;

20 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

25 ecetsav-2-[4-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2-piridin-2-il-karbamoil-oxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-fenoxi]-etil-észter;

30 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

35 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

40 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

45 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

50 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(4-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(3-piperidin-1-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

55 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(3-piperidin-1-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

60 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-metoxi-2-(3-morfo-

lin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-(2-bróm-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 ecetsav-3-[4-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(2-piridin-2-il-karbamoil-oxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-feno-xi]-propil-észter;  
 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-[4-metoxi-(3-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-2-(benziloxi-etil)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(3-izopropil-4-metoxi-fenilszulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(3-metoxi-propil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-dimetilamino-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

11. A 9. igénypont szerinti alábbi (I) általános képletű vegyületek:

piridin-3-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-szulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-3-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(metoxi-metil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-3-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 1-oxi-piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 3-[2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-szulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-1-metil-piridinium-jodid;  
 N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(1-metil-3-il-piridin-3-il)-karbamoil-oxi]-etoxi-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-szulfonamid;  
 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 4-[2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-1-metil-piridinium-jodid;

piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-2-izopropil-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

- 5 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(2-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-propil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-4-il-karbaminsav-2-[2-tercier butil-6-(4-ciklopropil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 10 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(2-tercier butil-fenilszulfonilamino)-2-ciklopropil-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(2-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-tiofen-2-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 15 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2,2'-bipiridin-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 20 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 25 piridin-3-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 30 ecetsav-2-[4-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(2-piridin-4-il-karbamoil-oxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-feno-xi]-etil-észter;  
 ecetsav-2-[4-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(2-piridin-4-il-karbamoil-oxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-feno-xi]-etil-észter;  
 35 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 40 piridin-3-il-karbaminsav-2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 45 piridin-4-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 50 piridin-4-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter.

12. A 8. igénypont szerinti alábbi (I) általános képletű vegyületek:

- 1-metil-pirrol-2-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 55 tiofén-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 60 tiofén-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-

szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 tiófén-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(metoximetil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 tiófén-2-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 tiófén-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-(2-metoxi-etil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 pirazin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenil-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 kinolin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenil-szulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 furán-3-il-karbaminsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 furán-2-il-karbaminsav-2-[6-(metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 3-metil-izoxazol-5-il-karbaminsav-2-[6-(metoxi-fenoxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 3-metil-izoxazol-5-il-karbaminsav-2-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(4-metil-szulfonil-fenilszulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 pirazin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 pirazin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-(4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 pirimidin-2-il-karbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

13. A 7. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy R<sup>10</sup> jelentése arilcsoport vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport és R<sup>11</sup> jelentése hidrogénatom.

14. A 13. igénypont szerinti alábbi (I) általános képletű vegyületek:

1,3-benzodioxol-5-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 3-fluor-fenilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 2-fluor-fenilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 fenilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 4-klór-fenilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

3-metoxi-fenilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 4-trifluormetil-fenilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 5 2-[2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-benzoesav-metil-észter;  
 10 3-tolilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 2-metoxi-fenoxikarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 15 ecetsav-2-[2-[(6-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-pirimidin-4-il-oxi)-etoxikarbonilamino]-fenil-észter;  
 2-hidroxi-fenilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 20 benzilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 25 fenilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 (R)-1-fenil-etilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 30 ciklohexilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 ecetsav-2-[4-[5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(2-fenilkarbamoi-  
 35 loxi-etoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-fenoxi]-etil-észter;  
 ecetsav-2-[4-[6-[2-(2-fluor-fenilkarbamoi-  
 5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-szulfamoil]-feno-  
 xi]-etil-észter;  
 40 fenilkarbaminsav-2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 2-fluor-fenilkarbaminsav-2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 45 2-fluor-fenilkarbaminsav-2-[6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 ecetsav-2-[4-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(2-fluor-fenilkarbamoi-  
 50 il)-fenoxi]-etil-észter;  
 2-fluor-fenilkarbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilszulfonilamino]-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 55 2-fluor-fenilkarbaminsav-2-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;  
 fenilkarbaminsav-2-[6-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-  
 60 pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

[5-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(2-fluor-fenil-karbamoil-oxi)-etoxi]-pirimidin-4-il-szulfamoil]-2-metoxi-fenoxi]-ecetsav-etil-észter;

[5-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(2-fluor-fenil-karbamoil-oxi)-etoxi]-pirimidin-4-il-szulfamoil]-2-metoxi-fenoxi]-ecetsav;

2-fluor-fenilkarbaminsav-2-[6-[4-metoxi-3-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilszulfonilamino]-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter.

15. A 7. igénypont szerinti alábbi (I) általános képletű vegyületek:

izopropilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

etilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

[2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-etil-észter;

[2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-ecetsav-etil-észter;

2-hidroxi-etilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-ecetsav;

morfolin-4-karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

2-morfolin-4-il-2-oxo-etilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

fenilkarbamoilmetilkarbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

2-[2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etoxikarbonilamino]-4-metil-pentánsav-etil-észter.

16. Az 1–6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy Y jelentése –NHC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> képletű csoport.

17. A 16. igénypont szerinti alábbi (I) általános képletű vegyületek:

4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(3-fenil-karbamido)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid;

4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-[3-(2-fluor-fenil)-karbamido)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid;

4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(3-piridin-2-il-karbamido)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid;

4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(3-piridin-4-il-karbamido)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid;

4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(3-piridin-3-il-karbamido)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid;

4-tercier butil-N-[5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-6-[2-(3-1-oxi-piridin-4-il)-karbamido)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid;

5 4-tercier butil-N-[5-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-6-[2-(3-piridin-2-il-karbamido)-etoxi]-pirimidin-4-il]-benzolszulfonamid.

18. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy Y jelentése –OC(O)COR<sup>10</sup> képletű csoport.

19. A 18. igénypont szerinti, alábbi (I) általános képletű vegyületek:

karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-3-il-metil-észter;

15 karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-2-il-metil-észter;

karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-2-il-metil-észter;

20 karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fbenzolszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-2-il-metil-észter;

25 karbonsav-2-[6-(1,3-benzodioxol-5-il-szulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-furán-3-metil-észter;

karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-3-il-metil-észter;

30 karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-2-il-metil-észter;

karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-klór-5-metoxi-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-pirimidin-4-il-metil-észter;

35 karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenilszulfonil)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-3-il-metil-észter;

karbonsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenilszulfonil)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter-piridin-3-il-metil-észter.

20. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy n értéke 1 és Z jelentése –S–.

21. A 20. igénypont szerinti alábbi (I) általános képletű vegyületek:

piridin-2-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenilszulfonil)-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

50 piridin-3-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenilszulfonil)-2,2'-bipirimidin-4-il-oxi]-etil-észter;

piridin-4-il-karbaminsav-2-[6-(4-tercier butil-fenilszulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenilszulfonil)-2-metil-pirimidin-4-il-oxi]-etil-észter.

22. Az 1–21. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, gyógyszerként történő felhasználásra.

23. Eljárás az 1–21. igénypontok szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sup>1</sup>–R<sup>9</sup>,

$R^a$ ,  $R^b$ , X, Z, m és n jelentése a fent megadott és A jelentése hidroxil- vagy aminocsoport)

a) valamely  $R^{10}NCO$  általános képletű izocianáttal vagy valamely  $(R^{10}R^{11}/NCOCl)$  általános képletű karbamoil-kloriddal reagáltatunk (mely képletekben  $R^{10}$  és  $R^{11}$  jelentése az 1. igénypontban megadott); vagy

b) foszfénnel, majd valamely  $R^{10}OH$  általános képletű alkohollal reagáltatunk; vagy valamely  $R^{10}OC(O)Cl$  általános képletű klór-hangyasav-észterrel hozunk reakcióba; és

kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületben levő szubsztituenseket átalakítunk és kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet gyógyszeratilag alkalmas sóvá alakítunk.

24. Gyógyászati készítmények, *azzal jellemezve*, hogy az 1–21. igénypontok bármelyike szerinti vegyülete és szokásos hordozóanyagokat és adjuvánsokat tartalmaznak.

5 25. Az 1–21. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása endothelin aktivitásokkal összefüggő rendellenességek – pl. magasvérnyomás, iszkémia, érgörcsök és angina pectoris – kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

10 26. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy azokat a 23. igénypont szerinti eljárással vagy annak nyilvánvaló kémiai ekvivalensével állítottuk elő.

15 27. Új vegyületek, készítmények, eljárás és felhasználás, ahogyan azokat a jelen szabadalmi leírásban ismertettük.

