

(19)



(10) **LT 3723 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3723**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 239/24**
A61K 31/505

(21) Paraiškos numeris: **IP1979**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 06 27**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 02 26**

(31, 32, 33) Prioritetas: **1924/93, 1993 06 28, CH**

(72) Išradėjas:

Volker Breu, DE
Kaspar Burri, CH
Jean-Marie Cassal, FR
Martine Clozel, FR
Georges Hirth, FR
Bernd-Michael Loeffler, DE
Marcel Mueller, CH
Werner Neidhart, FR
Henri Ramuz, CH

(73) Patent savininkas:

F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, CH

(74) Patentinis patikėtinis:

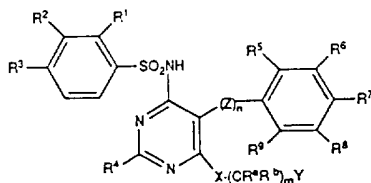
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji sulfonilaminopirimidinai, pasižymintys terapiniu aktyvumu

(57) Referatas:

Junginiai, turintys formulę



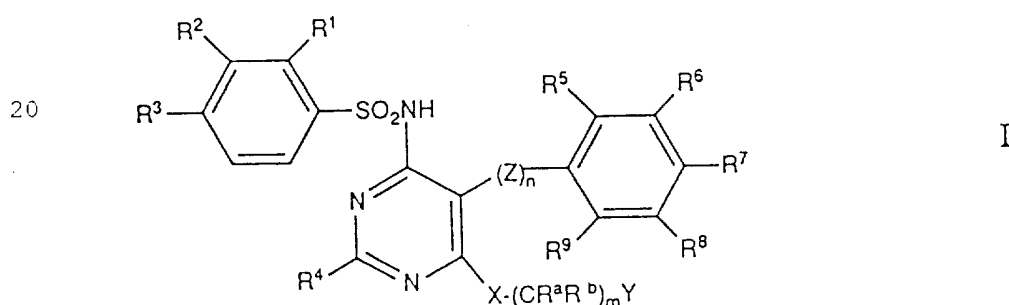
LT 3723 B

kurioje R^1 - R^9 , R^a , R^b , X, Y, Z, m ir n turi reikšmes, pateiktas aprašyme, gali būti panaudoti kaip vaistai, ypač susirgimų, susijusių su endotelino aktyvumu, gydymui ir profilaktikai.

5

10

Šiame išradime aprašomi nauji sulfonilaminopirimidinai
ir jų taikymas medicinoje. Šis išradimas ypač liečia
15 naujus sulfonilaminopirimidinus, turinčius tokią
formulę:



25

kai

R¹-R³ nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis,
žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi-, žemesnysis
alkiltio-, žemesnysis alkenilradikalas, halogenas,
30 trifluormetilas, hidroksi žemesnysis alkoksi-,
halogenintas žemesnysis alkoksi-, žemesnysis
cikloalkilas, žemesnysis hidroksialkilas, žemesnysis
aminoalkilas, žemesnysis aminoalkoksiradikalas,
žemesnysis alkanoilaminoalkilas, žemesnysis
35 karboksikoksiradikalas, žemesnysis karboksialkilas,

žemesnysis alkoksikarbonil žemesnysis alkilas,
žemesnysis alkoksikarbonil žemesnysis alkoksiradikalas,
alkanoiloksi žemesnysis alkilas, alkoksikarbonilas,
karboksi, amino, mono- arba di- (žemesnysis
5 alkil)aminas arba liekana $(R^C, R^D)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O^-$ arba
 $(R^C, R^D)N-C(O)(CH_2)_{0-4}$;

R^2-R^3 kartu sudaro butadienilą, metilendioksi,
etilendioksi arba izopropilendioksi;

10

R^4 vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesnysis
cikloalkilas, trifluormetilas, žemesnysis alkoksi-,
žemesnysis alkiniloksiradikalas, žemesnysis alkiltio-,
žemesnysis alkiltio- žemesnysis alkilas, žemesnysis
15 alkiltio- žemesnysis alkoksiradikalas, žemesnysis
hidroksialkilas, žemesnysis hidroksialkoksiradikalas,
žemesnysis dihidroksialkoksiradikalas, žemesnysis
alkoksi- žemesnysis alkilas, žemesnysis hidroksialkoksi
žemesnysis alkilas, di(žemesnysis alkoksi-)
20 alkoksiradikalas, žemesnysis hidroksialkoksi-
žemesnysis alkoksiradikalas, žemesnysis
alkilsulfinilas, žemesnysis alkilsulfinil žemesnysis
alkoksiradikalas, 2-metoksi-3-hidroksipropoksi, 2-
hidroksi-3-fenilpropilas, žemesnysis aminoalkilas,
25 žemesnysis aminoalkilas žemesnysis alkilas, di-
žemesnysis aminoalkilas žemesnysis alkilas, aminos,
žemesnysis alkilaminas, di-žemesnysis alkilaminas,
arilaminas, arilas, ariltio, ariloksi, aril žemesnysis
alkilas, aril žemesnysis alkoksi žemesnysis alkilas,
30 aril žemesnysis alkilas žemesnysis alkoksi,
heterociklilas, heterociklil žemesnysis alkilas arba
heterociklilalkoksiradikalas;

R^5-R^9 nepriklausomai vienas nuo kito vandenilis,
35 halogenas, žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi-,

žemesnysis alkiltio-, žemesnysis alkilsulfinil- arba
žemesnysis alkilsulfonilradikalas;

5 R⁶ kartu su R⁵ ir R⁷ sudaro butadienilą, metilendioksi-
, etilendioksi- arba izopropilendioksiradikalą;

R^a ir R^b nepriklausomai vienas nuo kito vandenilis,
žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi arba žemesnysis
alkiltioradikalas;

10

R^c ir R^d nepriklausomai vienas nuo kito vandenilis,
žemesnysis alkilas arba arilas; arba R^c ir R^d kartu su
N atomu sudaro 5-7 narių heterociklinį žiedą;

15 Y yra -OCO(O)NR¹⁰, R¹¹, -NHC(O)NR¹⁰R¹¹, -OC(O)OR¹⁰ arba
-NHC(O)OR¹⁰;

20 R¹⁰ yra žemesnysis alkilas, žemesnysis cikloalkilas,
hidroksi žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksikarbonil
žemesnysis alkilas, žemesnysis alkanoiloksi žemesnysis
alkilas, arilas, aril žemesnysis alkilas,
arilkarbamoil žemesnysis alkilas, heterociklilas,
heterociklil žemesnysis alkilas arba liekana (R^c, R^d)N-
C(O)(CH₂)₁₋₄;

25

R¹¹ yra vandenilis arba liekana R¹⁰;

R¹⁰ ir R¹¹ kartu su N atomu sudaro 5-7 narių
heterociklinį žiedą;

30

Z yra -O-, -S- arba -CH₂;

X yra -O-, -S- arba -NH;

n yra 0 arba 1;

m yra 1, 2, arba 3

35 bei jų farmaciniu požiūriu tinkamos druskos.

Artimos struktūros junginių panaudojimas vaistinių preparatų sudėtyje yra aprašytas EP-A-0510526. Iš EP-A-526708 yra žinomi taip pat nauji sulfonamidai, jų gamybos būdas bei jų panaudojimas kaip vaistinių priemonių ir kaip tarpinių produktų kitų naujų sulfonamidų sintezei.

Čia vartojama sąvoka "žemesnysis" apima grupes, turinčias 1-7 C atomus, ypač grupes, turinčias 1-4 anglies atomus. Alkil- alkoksi- ir alkiltioradikalai bei alkilinės grupės, esančios alkanoilo grupių sudėtyje, gali turėti tiesias arba šakotas grandines. Tokių alkilinių grupių pavyzdžiu gali būti metilas, etilas, propilas, Alkil- alkoksi- ir alkiltioradikalai bei alkilinės grupės, esančios alkanoilo grupių sudėtyje, gali turėti tiesias arba šakotas grandines. Tokių alkilinių grupių pavyzdžiu gali būti metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, antrinis bei tretinis butilas. Halogenas - tai fluoras, chloras, bromas ir jodas, ypač tinkamas yra chloras. Cikloalkilo liekanos sudarytos iš 3-8 anglies atomų, pavyzdžiui, ciklopropilo, ciklobutilo, ciklopentilo, arba cikloheksilo. Arilo liekanų pavyzdžiu gali būti fenilas ir fenilo liekanos, o pakaitais gali būti halogenai, žemesnieji alkilai, žemesnieji alkoksi-, žemesnieji alkilendioksi, karboksilas ir trifluormetilas. Heterociklilo liekanų pavyzdžiu gali būti mono- arba bicikliniai 5,6 ir 7 narių heterociklai su deguonies, azoto arba sieros atomais kaip heteroatomais, pavyzdžiui, 2- ir 3- furilas, 2-, 4- ir 5- pirimidinilas, 2-, 3- ir 4-piridilas ir piridil-N-oksidas, 1,2- ir 1,4-diazinilas, morfolinas, tiomorfolinas, tiomorfolin-4,4-dioksidas, 2,2-dimetil-1,3-dioksolanilas, 2- ir 3- tienilas, izoksazolilas, oksazolilas, tiazolilas, imidazolilas, pirolilas, pirolidonilas, azepanilas, benzifuranilas, benzotienilas, indolilas, purinilas, chinolilas, izochinolilas ir chinazolilas, kurie gali būti

pakeisti, pavyzdžiui, vienu arba dviem žemesniaisiais alkilais arba alkoksigrupėmis, arba halogeno atomais.

Ypač tinkamą junginių, turinčių I formulę, grupę sudaro
5 junginiai, kur $n = 1$, o jų tarpe tie, kurių $Z = -O-$.
Labiau tinkama X reikšmė yra $-O-$, labiau tinkama Y
reikšmė yra $-OCO(O)NR^{10}R^{11}$, labiau tinkama m reikšmė -
2. R^1-R^3 labiau tinkamos reikšmės yra vandenilis,
žemesnysis alkilas, žemesnysis cikloalkilas, žemesnysis
10 alkiltio-, žemesnysis alkoksi-, žemesnysis
alkenilradikalas, alkanoiloksi žemesnysis
alkoksiradikalas, hidroksi žemesnysis alkoksi-,
žemesnysis alkoksikarbonil žemesnysis alkoksiradikalas,
halogenintas žemesnysis alkoksi-, di- (žemesnysis
15 alkil)aminas arba liekana $(R^C, R^D)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$ arba
 $(R^C, R^D)N-C(O)(CH_2)_{0-4}$, kkai R^C ir R^D kartu sudaro
piperidino arba morfolino radikalą; Be to, labiau
tinkami yra tokie junginiai, kuriuose R^2 ir R^3 kartu
sudaro metilendioksi radikalą.

20 Labiau tinkami R^4 yra vandenilis, žemesnysis alkilas,
žemesnysis alkiltio-, fenil žemesnysis alkoksi
žemesnysis alkilas, ciklo žemesnysis alkilas,
žemesnysis alkoksi žemesnysis alkilas, fenilas,
25 žemesnysis alkoksi fenilas, tienilas, pirimidinilas ir
morfolino radikalas.

Labiau tinkami R^5-R^9 yra vandenilis, halogenas ir
žemesnieji alkoksiradikalai. Ypač tinkami yra
30 junginiai, kai R^5 yra halogenas, R^6, R^7 ir R^9 yra
vandenilis ir R^8 žemesnysis alkoksiradikalas. Labiau
tinkami R^{10} yra žemesnysis alkilas, hidroksi žemesnysis
alkilas, karboksi žemesnysis alkilas, žemesnysis
alkoksikarbonil žemesnysis alkilas, žemesnysis
35 alkanoiloksi žemesnysis alkilas, fenilas, kurio

pakaitais gali būti halogenas, hidroksiradikalas, žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksiradikalas, žemesnysis alkoksikarbonilradikalas, žemesnysis alkanoiloksiradikalas, trifluormetilas arba

5 metilendioksiradikalas; fenilkarbamoil žemesnysis alkilas, cikloheksilas, heterocikliniai radikalai, tokie kaip piridilas, piridil-N-oksidas, N-žemesnysis alkilpiridilas, tienilas, furilas, N-žemesnysis alkilpirolilas, 1,4-diazinilas, pikolilas, pikolil-N-

10 oksidas, furilmetilas, chinolilas, morfolinkarbonilas, morfolinkarbonil žemesnysis alkilas, ir pirolidinkarbonil žemesnysis alkilas. Labiau tinkama R¹¹ reikšmė yra vandenilis.

15 Junginiai, turintys aukščiau pateiktą I formulę yra endotelino receptorių inhibitoriai. Juos galima taikyti gydymui susirgimų, susijusių su endotelino aktyvumu, ypač kraujo apytakos susirgimų, pavyzdžiui, hipertonijos, išeminės ligos, vazospazmų ir *Angina pectoris*.

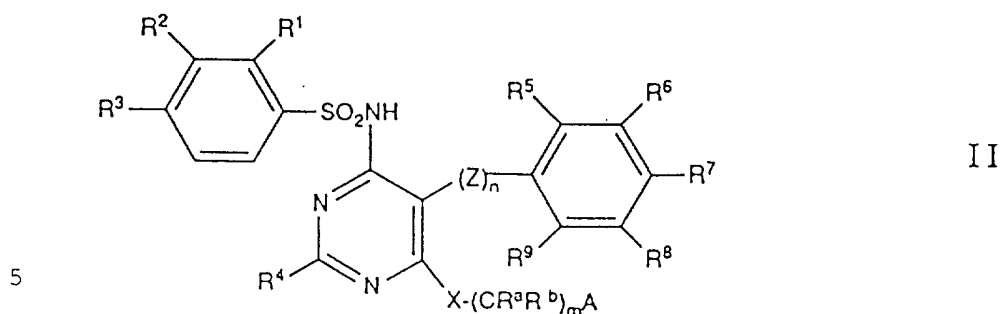
20

Išradimas apima junginių, turinčių formulę I ir jų druskų, panaudojimą aukščiau minėtų ligų gydymui, jų panaudojimą kaip veikliųjų medžiagų vaistų, skirtų

25 aukščiau minėtoms indikacijoms, gamyboje, taip pat farmacinius preparatus, į kurių sudėtį įeina junginiai, turintys formulę I, ir jų druskos.

Junginiai, turintys formulę I, pagal šį išradimą

30 sintetinami veikiant junginį, kurio formulė II



10 kai R^1 - R^9 , R^a , R^b , X, Z m ir n turi aukščiau pateiktas
reikšmes, o A yra hidroksi- arba aminogrupė,

a) izocianatu, kurio formulė yra $R^{10}NCO$ arba karbamolio
chloridu, kurio formulė yra $(R^{10}R^{11})NCOCI$, kur R^{10} ir
 R^{11} turi reikšmes pateiktas 1 p., arba

15

b) fosgenu ir po to alkoholiu, kurio formulė yra $R^{10}OH$;
arba chlorskruzdžių rūgšties esteriu, kurio formulė yra
 $R^{10}OC(O)CI$,

20 bei tokiu būdu gautuose junginiuose, turinčiuose
formulę 1, reikiamu būdu pakeičia radikalus.

Reakcija pagal a) variantą gali būti atliekama žinomu
būdu gaminant karbamatus ir šlapalo derivatus iš
25 alkoholių ir aminių. Pavyzdžiui, iš junginio, turinčio
II formulę, kai A yra hidroksilas, veikiant izocianatu,
kurio formulė yra $R^{10}NCO$, tinkamame bevandeniame
tirpiklyje, pavyzdžiui, toluole, šildant galima gauti
junginį, turintį I formulę, kuriame Y yra $-OC(O)NHR^{10}$.
30 Izocianatą galima gaminti *in situ* pavyzdžiui, termiškai
skaldant azidą, kurio formulė yra $R^{10}CON_3$. Atitinkamai,
naudojant junginius, turinčius II formulę, kur A yra
aminas, galima gauti junginius, turinčius I formulę,
kur Y yra $-NHC(O)NR^{10}$. Be to, iš junginių, turinčių II
35 formulę, kur A yra hidroksilas, veikiant juos tomis

pačiomis sąlygomis junginiais, kurių formulė yra $R^{10}R^{11}NC(O)Cl$, galima gauti junginius, turinčius I formulę, kur Y yra $-OC(O)NR^{10}R^{11}$, o iš junginių, turinčių II formulę, kur A yra aminos, junginius, turinčius I formulę, kur Y yra $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$.

Pagal metodiką b) iš junginio, turinčio II formulę, kai A yra hidroksilas, veikiant fosgenu ir po to alkoholiu,, kurio formulė yra $R^{10}OH$, gaunamas junginys, turintis I formulę, kur Y yra $-OC(O)NR^{10}$. Vietoje fosgeno galima naudoti fosgeno druską, pavyzdžiui, difosgeną $(Cl-COCCl_3)$ arba trifosgeną $CO(OCCl_3)_2$. Analogiškai iš junginių, turinčių II formulę, kur A yra amino junginiai, gauname junginius, turinčius I formulę, kur Y yra $-NHC(O)OR^{10}$. Fosgenas naudojamas kaip tirpalas inertiškame bevandeniame organiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, angliavandenilyje, pavyzdžiui, toluole.

Reakcija su fosgenu gali būti atliekama kambario temperatūroje. Tarpinis chloranhidridas iš karto sumaišomas su alkoholiu $R^{10}OH$, reakcija geriau vyksta šildant.

Tokiu būdu gautuose junginiuose, turinčiuose formulę I, pakaitai gali būti modifikuoti. Pavyzdžiui, esterinės grupės gali būti apmuilintos, arba redukuotos iki alkoholio; N-heterociklai, pavyzdžiui, piridilo liekanos, gali būti oksiduotos iki N-oksido arba N-alkilintos; karboninių rūgščių grupės gali būti esterinamos arba amidinamos. Pagaliau, junginiai, turintys formulę I, gali būti paversti atitinkamomis druskomis, pavyzdžiui, Na arba K druskomis, arba žemės šarminių metalų druskomis, pavyzdžiui, Ca arba Mg

druskomis. Visos šios procedūros gali būti atliekamos standartiniais metodais.

5 Junginiai, kurie naudojami kaip pradinės medžiagos, yra gerai žinomi, pavyzdžiui, pagal Europatentų publikacijas EP-A-0526708 ir EP-A-510526, arba, jei jie nežinomi kaip tokie arba neaprašytas jų gaminimas, gali būti pagaminti analogiškais jau aprašytais arba žemiau aprašytais metodais.

10

Junginių, turinčių I formulę, inhibitorinis veikimas į endotelio receptorių, gali būti pademonstruotas tokiais žemiau aprašytais būdais.

15 I: Endotelino prisijungimo prie rekombinantinio ET_A receptoriaus inhibicija

Klonuojama cDNA, koduojanti žmogaus ET_A receptorių iš žmogaus placentos (M. Adachi, Y.-Y. Yang, Y. Furuichi
20 and C. Miyamoto, BBRC 180, 1265-1272), ir ekspresuojama bakuloviruso vabzdžių ląstelės sistemoje. Bakulovirusu infekuotos vabzdžių ląstelės kultivuojamos 23 L fermentatoriuje 60 valandų po infekavimo ir nucentrifuguojamos (3000 x g, 15 min, 4°C),
25 resuspenduojamos TRIS buferyje (5mM, pH 7.4, 1 mM MgCl₂) ir vėl nucentrifuguojamos. Po pakartotino resuspendavimo ir centrifugavimo ląstelės suspenduojamos 800 ml to paties buferio ir šaldomos iki -120°C. Ląstelės suardomos atšildant suspensiją
30 hipotoniniame buferių mišinyje. Po pakartotino šaldymo šildymo ciklo suspensija homogenizuojama ir centrifuguojama (25 000 x g, 15 min, 4°C). Suspenduojama TRIS buferyje (75 mM, pH 7.4, 25 mM MgCl₂, 250 mM sacharozės) ir toliau laikoma esant -85°C
35 1 ml alikvotose (baltymo kiekis apie 3.5 mg/ml).

Atliekant jungimosi analizę, užšaldyti membranų preparati atšildomi ir 10 min centrifuguojami, esant 25 000 g ir 20°C, ir resuspenduojami bandomajame 5 buferyje (50 mM TRIS buferio, pH 7.4, 25 mM MnCl₂ 1 mM EDTA ir 0,5% jaučio serumo albumino). 100 µl tokios membranų suspensijos, turinčios 70 µl baltymo, inkubuojama su 50 µl ¹²⁵I-endotelino (specifinis 10 aktyvumas 2200 Ci/nMol) bandomajame buferyje (25000 cpm, galutinė koncentracija 20 pM) ir 100µl bandomojo buferio, kuriame yra įvairios bandomojo junginio koncentracijos. Inkubacija trunka 2 valandas esant 20°C arba 24 valandas esant 4°C. Laisvi ir prisijungę prie membranos radioligandai atskiriami filtruojant per 15 stiklo filtrą.

1 Lentelėje pateikti duomenys, gauti šiame bandyme apie inhibitorinį junginių, turinčių I formulę, veikimą, išreikšti kaip IC₅₀, t.y. koncentracija [µM], kuri 20 reikalinga inhibuoti 50% specifinį ¹²⁵I-endotelino prisijungimą.

1 Lentelė

Junginys iš pavyzdžio	IC ₅₀ [µM]
10	0,001
70	0,006
75	0,003
120	0,007
134	0,044
140	0,009

II. Endotelinu indukuoto izoliuotų žiurkės aortos žiedų susitraukimo inhibavimas

Iš subrendusių žiurkių (Wistar-Kyoto) torakalinės
5 aortos 5 mm ilgio išpjaujami žiedai. Endotelis pašalinamas lengvai trinant vidinį paviršių. Kiekvieną žiedą patalpina į atskirą vonelę esant 37° C į 10 ml Krebs-Henseleit tirpalą atmosferoje, sudarytoje iš 95% O₂ ir 5% CO₂. Matuojamas izometrinis žiedo įtempimas.
10 Žiedai išbandomi su 3 g įtempimu. Po 10 min inkubavimo su bandomuoju junginiu arba užpildu pridedamos kumuliatyvinės endotelino-1 dozės. Tiriamo junginio aktyvumas atspindi stebimos kreivės 'dozė-endotelino-1 aktyvumas' pasislinkime į dešinę pusę esant įvairioms
15 antagonisto koncentracijoms. Šis poslinkis į dešinę (arba "dozių santykis", DS) atitinka skirtumą tarp endotelino-1 EC₅₀ reikšmių esant ir nesant antagonistui, tuo tarpu EC₅₀ reikšmė atitinka endotelino-1 koncentraciją, kurios reikia norint
20 pasiekti pusę maksimalaus susitraukimo.

Naudojantis kompiuterine programa pagal žemiau pateiktą lygtį iš DS reikšmių iš kreivės 'dozė-endotelino-1 aktyvumas' suskaičiuojama atitinkama PA₂ reikšmė, kuri
25 atspindi testuojamo junginio aktyvumą.

$$pA_2 = \log (DR-1) - \log (\text{Antagonisto koncentracija})$$

Paties endotelino EC₅₀ reikšmė, nesant testuojamų
30 junginių, yra 0,3 nM.

Tokiu būdu gautos pA₂ reikšmės junginiams, turintiems formulę I, pateiktos 2 Lentelėje.

2 Lentelė

Junginys iš pavyzdžio	Dozių santykis (poslinkis į dešinę)
10	8,2
70	9,0
75	7,3
120	7,2
134	7,3
140	7,0

III. Junginių, turinčių 1 formulę, aktyvumas in vivo gali būti pademonstruotas tokiu patofiziologiniu žiurkės modeliu:

- Žiurkėms, pasižyminčioms "polinkiu į infarktą" bei spontanišku aukštu kraujospūdžiu, anestezuojant implantuojama telemetrinė sistema (PA-C40 implantantai), kuri leidžia nuolat matuoti arterinį kraujospūdį ir pulso dažnį. Po operacijos gyvūnams leidžiama 2 savaites pasiilsėti.
- Telemetriniai matavimai parodė, kad gyvūnų vidutinis arterinis kraujospūdis buvo padidėjęs ir sudarė maždaug 190 mm Hg. Zondu suleidžiamas atitinkamas testuojamas junginys (30 mg/kg su gumiarabiku) ir nuolat registruojamas kraujospūdis. Pasirodė, kad junginiai, turintys 1 formulę, sąkygoja kraujospūdžio sumažėjimą, vien tik gumiarabiko įvedimas (placebo kontrolė) neturi kraujospūdžiui bent kiek žymesnio poveikio.

Junginys iš pavyzdžio

Vidutinis arterinio
kraujospūdžio (mm
Hg) sumažėjimas, %

Junginiai, turintys 1 formulę, gali būti naudojami dėl savo inhibuojančių endotelino prisijungimą savybių kaip vaistai gydyti susirgimams, susijusiems su kraujagyslių susiaurėjimu. Tokių susirgimų pavyzdžiais gali būti hipertonijs, koronarinės ligos, širdies nepakankamumas, inkstų ir miokardo išeminė liga, inkstų nepakankamumas, dializė, cerebralinė išemija, smegenų infarktas, migrena, subarachnoidalinė hemoragija, Raynods sindromas, aukštas plaučių spaudimas. Taip pat juos galima pritaikyti gydant tokias ligas, kaip aterosklerozė, stenozės atsinaujinimo profilaktika po balionu indukuotos kraujo indų dilatacijos, uždegimai, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos, Ulcus cruris, gramneigiamas sepsis, šokas, glomerulonefritas, inkstų kolikai, glaukoma, astma, diabeto komplikacijų bei komplikacijų, skiriant ciklosporinus, gydymas ir terapija, bei kitas ligas, kurios susijusios su endotelino aktyvumu.

Junginiai, turintys 1 formulę, gali būti skiriami oraliai, rektaliai, parenteraliai, pavyzdžiui, į veną, į raumenis, po oda, intratekaliai, arba per odą; arba po liežuviu arba oftalmologine forma, arba aerozolio forma. Dozavimo formų pavyzdžiu gali būti kapsulės, tabletės, oralinio vartojimo suspensijos arba tirpalai, žvakutės, injekciniai tirpalai, akių lašai, tepalai arba purškikliai.

Labiau tinkama vartojimo forma yra intraveninis, intramuskuliarinis arba oralinis skyrimas. Dozė, kurioje yra veiklus kiekis junginių, turinčių 1 formulę, priklauso nuo specifinės veikliosios medžiagos rūšies; paciento amžiaus ir poreikių, ir skyrimo būdo. Dažniausiai taikomos dozės maždaug 0,1 - 100 mg/ kg

kūno svorio per dieną. Preparatai, turintys 1 formulės junginius, gali turėti savo sudėtyje taip pat inertinius arba farmakodinaminiu požiūriu aktyvius priedus. Tabletės arba granuliatai, pavyzdžiui, gali
5 turėti savo sudėtyje visą eilę jungiančiųjų medžiagų, užpildų, nešėjų arba skiediklių. Skysti preparatai gali, pavyzdžiui, būti sterilūs, su vandeniu besimaišantys tirpalai. Kapsulėse greta veiklios medžiagos gali būti papildomai užpildų arba tankintojų.
10 Be to, gali būti skonį gerinančių priedų, taip pat paprastai vartojamų konservuojančių, stabilizuojančių, drėgmę sulaikančių medžiagų ir emulgatorių, taip pat druskų, skirtų osmotinio slėgio pakeitimui, buferių ir kitų priedų.

15 Aukščiau minėti nešėjai ir skiedikliai gali būti organinės ir neorganinės kilmės medžiagos, sudarytos, pavyzdžiui, iš vandens, želatinos, laktozės, krakmolo, magnio stearato, talko, gumiarabiko,
20 polialkilenglikolio ir pan., su sąlyga, kad visos preparato gamybai naudojamos medžiagos nėra toksiškos.

Žemiau pateikti pavyzdžiai plačiau atskleidžia išradimą. Naudojami tokie sutrumpinimai: THF -
25 tetrahidrofuranas, DMSO - dimetilsulfoksidas, MECH - metanolis, v.t. - virimo temperatūra, l.t. - lydymosi temperatūra.

1 Pavyzdys

30 a) 121,5 mg N-[5-(2-chloro-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-sulfonamido ištirpinama 1 ml sauso toluolo ir pridedama 57 mg 3-piridilizocianato.
35 Reakcijos mišinys maišomas 1 valandą esant 100°C. Po to

tirpalas leidžiamas per silikagelio kolonėlę, eliuentas EtOAc. Gaunamas piridin-3-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chloro-5-metoksi-fenoksi)-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-ilsulfonamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, balti milteliai, MS: $m/e = 630,4 (M+H)^+$.

Pradinių medžiagų gamyba

b) 2-Chlor-5-metoksifenolis gaunamas pagal M. Julia ir I. de Rosnay metodiką, Chimie Therapeutique, 5 (1969), 334, veikiant 3-metoksifenolį sulfurilo chloridu.

c) 18,2 g 2-Chlor-5-metoksifenolio tirpinama 150 ml sauso metanolio. Pridedama 9,3 g MeONa, po to - 25 g chlormalono rūgšties dimetilo esterio. Reakcijos mišinys maišomas 2 valandas prie 50°C. Tirpiklis nudestiliuojamas ir liekana ekstrahuojama dalijamajame piltuve vandeniu ir toluolu bei plaunama iki neutralios reakcijos. Perkristalinus iš etanolio gaunamas (2-chlor-5-metoksi)fenoksidimetilmalonatas, balti kristalai, l.t. 68-69°C.

d) 1,43 g Na⁺ tirpinama 70 ml MeOH. Po to pridodama 5,8 g (2-chlor-5-metoksi)fenoksidimetilmalonato ir 2,29 g formamidino acetato; reakcijos mišinys maišomas 1,5 valandos su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis nudestiliuojamas, liekana tirpinama vandenyje, vandeninė fazė ekstrahuojama etilo acetatu, organinė fazė atmetama, o vandeninė fazė rūgštinama acto rūgštimi iki pH4. Iškreinta baltos nuosėdos - 5-(2-chlor-5-metoksi)fenoksi-4,6(1H,5H)-pirimidindionas. MS: $m/e = 268 (M)$.

Mišinys, kuriame yra 3.75 g 5-(2-chlor-5-metoksi)fenoksi-4,6(1H,5H)-pirimidindiono, 5,4 g N-

etildiizopropilamino, 12,5 ml POCl_3 ir 20 ml dioksano, maišomas 18 valandų su grįžtamu šaldytuvu.

Nudistiliavus lakius komponentus, liekana paskirstoma tarp etilo acetato ir vandens ir plaunama iki

- 5 neutralios reakcijos. Nudistiliavus tirpiklius, junginys gryninamas per silikagelį su eliuentu - metileno chloridu. Perkristalinus iš EtOH , gaunama 4,6-dichlor-5-(2-chlor-5-metoksi)fenoksi-pirimidino, balti kristalai, l.t. $88-89^\circ\text{C}$.

10

f) Vilsmejerio reagentas gaminamas lašinant į ledų šaldomą 29 g sulfurilo chlorido tirpalą 15,7 g DMF. Po to sulašinama 27,3 g 1,2-etilendioksibenzolo. Sulašinus reakcijos mišinys maišomas dar valandą esant 100°C . Po

15

to mišinys išpilamas ant ledo ir susidaręs sulfochloridas ekstrahuojamas metileno chloridu. Nudistiliavus dichlormetaną, liekana ekstrahuojama THF. Pridedama 10 ml 25% -inio NH_4OH tirpalo ir maišoma pusę valandos. Susidaręs 1,6-benzodioksan-6-sulfonamidas

20

kristalinamas iš etilo acetato. Gaunami gelsvi kristalai. Sulfonamidas pervedamas į kalio druską pridedant stechiometrinį kiekį KOH .

g) 917 g 4,6-dichlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-

25

pirimidinas ir 1,29 g 1,4 benzodioksan-6-sulfonamido druska iš 1f) tirpinami 4 ml DMSO . Praėjus 1 valanadai ir esant 100°C , reakcija pasibaigė. Nudistiliavus tirpiklį, liekana paskirstom atarp 1N HCl etilo acetato. Išskirtas reakcijos produktas - N-[6-chlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioksan-6-sulfonamidas - kristalinamas iš propanolio. L.t. $185-186^\circ\text{C}$.

30

h) 485 mg N-[6-chlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-

35

pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioksan-6-

sulfonamido pridedama į Na glikoliato tirpalą (115 mg Na ir 2 g etilenglikolio). Reakcija vykdoma 1 valandą esant 100°C. Išskirtas produktas gryninamas chromatografiškai per silikagelį, eliuentas -
5 dichlormetanas-diethyl eteris (1:1 pagal tūrį). Kristalinant iš diizopropilo eterio gaunamas N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-6-sulfonamidas, balti kristalai, l.t. 180-181°C.

10

2 Pavyzdys

a) 100 mg 4-piridilkarboninės rūgšties azido tirpalas 2 ml absoliutaus toluolo laikomas 1 valandą esant 100°C.
15 Susidaro atitinkamas izocianatas. Po to pridedama 100 mg N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioxol-5-sulfonamido ir paliekama reaguoti dvi valandas esant tai pačiai temperatūrai. Reakcijos mišinys leidžiamas
20 per kolonėlę su silikageliu, eliuentas - etilo acetatas. Gautas piridin-4-ilkarbamido rūgšties ir 2-[6-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidino-4-iloksi]-etilo esteris kristalinamas iš CHCl₃. L.t. 230°C.

25

Pradinių medžiagų gamyba

b) 1,3-benzodioxol-5-sulfonamido kalio druska gaminama pagal metodiką, nurodytą 1f Pavyzdyje, iš 1,3-
30 benzodioxolo.

c) 458 mg 4,6-dichlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidino reaguoja su 574 mg 1,3-benzodioxol-5-sulfonamido kalio druska ir gaunamas N-[6-chlor-5-(2-
35 chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il]-1,3-

benzodioksol-5-sulfonamidas. Balti kristalai iš MEOH,
l.t. 230°C.

5 d) 470,3 mg junginio iš 2c) reaguoja su Na glikolatu ir
gaunamas N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-
hidroksietoksi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-
sulfonamidas. Balti kristalai, l.t. 164°C.

10 e) 6,15 g izonikotino rūgšties ir 5,55 g trietilamino
tirpinama 50 ml acetono. Į atšaldytą iki -10°C tirpalą
sulašinama 6 g chlorskruzdžių rūgšties etilo esterio.
Po 2 valandų esant 0°C sulašinamas 5 g NaN₃ tirpalas 20
ml vandens. Po 1 valandos kambario temperatūroje kietos
nuosėdos nufiltruojamos ir išmetamos. Tirpalas
15 nudistiliuojamas kambario temperatūroje ir liekana
ekstrahuojama dichlormetanu. Džiovinama virš MgSO₄,
tirpiklis nudistiliuojamas ir likęs skystis gryninamas
chromatografiškai leidžiant per kolonėlę, eliuentas -
dichlormetanas. Gaunamas 4-piridilkarboninės rūgšties
20 azidas, bespalvis skystis, kuris kristalinas
šaldiklyje (-18°C). IR: 2141, 2190 cm⁻¹ (N₃).

3 Pavyzdys

25 a) Analogiškai 2 Pavyzdžiui iš 100 mg N-[5-(2-chlor-5-
metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-pirimidin-4-il]-
1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 100 mg 4-
piridilkarboninės rūgšties azido gaunama piridin-3-
karbamilo rūgšties ir 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
30 ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidino-4-iloksi]-etilo esteris, l. t. 114-115°C
(skyla).

Pradinių medžiagų gamyba

b) 3-piridilkarboninės rūgšties azidas gaunamas iš
nikotino rūgšties pagal metodiką iš Pavyzdžio 2c.

5

IR: 2137,2179 $\text{cm}^{-1}(\text{N}_3)$.

4 Pavyzdys

- 10 a) Analogiškai 2 Pavyzdžiui iš 250 mg N-[5-(2-chlor-5-
metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-pirimidin-4-il]-
1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 225 mg 2-
piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas piridin-2-
ilkarbamilo rūgšties ir 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
15 ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidino-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 206°C (skyla).

b) Pradinių medžiagų gamyba

- 20 2-piridilkarboninės rūgšties azidas gaunamas iš
pikolino rūgšties pagal metodiką iš Pavyzdžio 2e.

IR: 2137,2179 $\text{cm}^{-1}(\text{N}_3)$.

25 5 Pavyzdys

- Analogiškai 2 Pavyzdžiui iš 100 mg 4-tret-butyl-N-[5-
(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-2-
metoksimetil]-benzolsulfonamido ir 100 mg 3-
30 piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas piridin-3-
ilkarbamilo rūgšties ir 2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-
metoksimetil-pirimidino-4-iloksi]-etilo esteris. MS:
m/e = 672,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35

Pradinių medžiagų gamyba

- b) 16 g metoksiacetonitrilo ir 11,45 g etanolio
tirpinama 50 ml dietilo eterio. Tirpalas prisotinamas
5 sausu HCl, esant 0°C. Tirpalas paliekamas 3 dienas
kambario temperatūroje. Po to tirpiklis
nudistiliuojamas, produktas išsikristalina., l.t. 122°C
(skykla).
- 10 c) 15,3 g imidoesterio hidrochlorido iš b) tirpinama 25
ml metanolio. Į tirpalą vienu ypu pridedama 15,4 g 6,5
N amoniako tirpalo metanolyje, suidaro nuosėdos, kurios
greitai ištirpsta. Tirpalas paliekamas 24 valandas
kambario temperatūroje. Po to tirpiklis
15 nudistiliuojamas, produktas lėtai kristalizuojasi.
- d) Pagal 1d Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 5,1 g
metoksimetilamidino hidrochlorido ir 11,2 g (2-chlor-5-
metoksi-fenoksi)dimetilmalonato gaunamas 2-
20 metoksimetil-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi-4,6(1H,5H)-
pirimidindionas - balti milteliai. MS: 312 (M).
- e) Pagal 1e Pavyzdyje aprašytą metodiką gaunamas 4,6-
dichlor-2-metoksimetil-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
25 pirimidinas, l.t.105°C (iš etanolio).
- f) Pagal 1g Pavyzdyje aprašytą metodiką iš dichlorido,
kurio gavimas aprašytas e), ir 4-tret-
butilbenzolsulfonamido kalio druskos gaunamas 4-tret-
30 butil-N-[6-chlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-
metoksimetil-pirimidin-4-il]benzolsulfonamidas. MS: 526
(M+H⁺).
- g) Pagal 1h Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,3 g
35 junginio, kurio gavimas aprašytas 5f Pavyzdyje,

gaunamas 4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-2-metoksimetil-pirimidin-4-il]benzolsulfonamidas. MS: 551(M).

- 5 i) Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 100 mg 4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-2-metoksimetil-pirimidin-4-il]benzolsulfonamido ir 100 mg 2-piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas piridin-2-ilkarbamilo rūgšties
- 10 2-[6-(4tret-butylfenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metoksimetil-pirimidino-4-iloksi]-etilo esteris. L.t.. 174-175°C (iš etanolio).

7 Pavyzdys

15

- a) Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 200 mg N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-2-metoksimetil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 165 mg 2-piridilkarboninės rūgšties
- 20 azido gaunamas piridin-2-ilkarbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metoksimetil-pirimidino-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 160-162°C.

25 Pradinių medžiagų gamyba

- b) Pagal 1g Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 700 mg 4,6-dichlor-2-metoksimetil-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidino ir 766 mg 1,3-benzodioksol-5-sulfonamido
- 30 kalio druskos gaunamas N-[6-chlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metoksimetil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. L.t. 114-115°C (iš etanolio).

c) Pagal 1h Pavyzdyje aprašytą metodiką šis junginys paverčiamas N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-2-metoksimetil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamidu.

5

8 Pavyzdys

Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 125 mg N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-
10 pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 90 mg 1-metilpirol-2-karboninės rūgšties azido gaunamas 1-metilpirol-2-karbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS: 618,3
15 (M+H⁺).

1-metilpirol-2-karboninės rūgšties azidas gaunamas iš 1-metilpirol-2-karboninės rūgšties pagal 2e Pavyzdyje aprašytą metodiką. Bespalvis skystis. IR: 2132 cm⁻¹
20 (N₃).

9 Pavyzdys

Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 95 mg 4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-pirimidin-4-il]-5-sulfonamido ir 90 mg
25 1,3-benzodioksol-5- karboninės rūgšties azido gaunamas 1,3-benzodioksol-5-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenilsulfonamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS: 671,4
30 (M+H⁺).

1,3-benzodioksol-5-karboninės rūgšties azidas gaunamas iš atitinkamos karboninės rūgšties pagal 2e Pavyzdyje
35 aprašytą metodiką. IR: 2144 cm⁻¹ (N₃).

10 Pavyzdys

Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 100 mg N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-2-(2-metoksietil)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 80 mg 2-piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2-metoksietil)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. L.t. 156°C (iš etanolio).

Pradinių medžiagų gamyba

b) Pagal 5b Pavyzdyje aprašytą metodiką iš metoksipropionitrilo, HCl ir etanolio gaunamas metoksietilimidoetilo esterio hidrochloridas. MS: 116 (M-CH₃).

c) Pagal 5c Pavyzdyje aprašytą metodiką gaunamas metoksietilamidino hidrochloridas.

d) Pagal 1c Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4,16 g amidino hidrochlorido (Pavyzdys 10c) ir 8,66 g (2-chlor-5-metoksifenoksi)-dimetilmalonato gaunamas (2-chlor-5-metoksifenoksi)-2-metoksietil-4,6(1H,5H)-pirimidindionas. MS: 326 (M).

e) Pagal 1e Pavyzdyje aprašytą metodiką pirimidindionas paverčiamas 4,6-dichlor-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-2-metoksietil-pirimidinu. L.t. 66,5-67,5°C (iš etanolio).

f) Iš 727 mg dichlorido (10e Pavyzdys) ir 718 mg (1,3-benzodioksolo-5-sulfonamido) kalio druskos gaunamas N-

[6-chlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2-metoksietil)-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. L.t. 154-155°C (iš metanolio).

- 5 g) Pagal 1h Pavyzdyje aprašytą metodiką junginys iš 10f Pavyzdžio paverčiamas N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-2-(2-metoksietil)-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. L.t. 135-136°C (iš dietilo eterio).

10

11 Pavyzdys

- Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 100 mg 4-tret-butyl-N-[(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-
15 hidroksietoksi)-pirimidin-4-il] -benzolsulfonamido ir 122 mg tiofen-3-karboninės rūgšties azido gaunamas tiofen-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2-metoksietil)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:
20 633,2 (M+H⁺) .

- Tiofen-3-karboninės rūgšties azidas gaunamas iš atitinkamos tiofen-3-karboninės rūgšties pagal 2e Pavyzdyje aprašytą metodiką. Bespalvis skystis, kuris
25 kristalinasi šaldiklyje (-18°C). IR: 2139, 2273 cm⁻¹ (N₃) .

12 Pavyzdys

- 30 Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 100 mg N-[(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 122 mg tiofen-3-karboninės rūgšties azido gaunamas tiofen-3-ilkarbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-

sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS: 621,2 ($M+H^+$).

13 Pavyzdys

5

a) Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 100 mg N-[(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 82 mg 2-piridil-karboninės rūgšties azido gaunamas 2-piridil-karbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. Balti kristalai. L.t. 173-174°C.

15 b) Tirpalas, sudarytas iš 230 mg Natrio metialato , 1,45 g (2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-dimetilmalonato ir 381 mg tiošlapalo virinamas 5 valandas su grįžtamy šaldytuvu.

Po to tirpiklis nudistiliuojamas ir liekana tirpinama 20 10 ml vandens. Į tirpalą pridedama 630 mg dimetilsulfato ir maišoma dvi valandas kambario temperatūroje. Po to pridedama 300 mg acto rūgšties. Iškreinta susidaręs 5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-4,6-dihidroksi-2-metilsulfanil-pirimidinas. MS: 314 (M).

25

c) Šis 4,6-dihidroksi-pirimidinas pagal 1e Pavyzdyje aprašytą metodiką paverčiamas 4,6-dichloro dariniu. L.t. 113-114°C.

30 d) Pagal 1g Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 500 mg dichloro junginio ir 547 mg 1,3-benzodioksol-5-sulfonamido kalio druskos gaunamas N-[6-chlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. L.t. 110-112°C (iš 35 etanolio).

e) Pagal 1h Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 350 mg junginio, aprašyto 13d Pavyzdyje, ir natrio glikolato etilenglikolyje gaunamas N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. MS: 542 (M).

14 Pavyzdys

10

Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 90 mg N-[(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-2-metoksimetil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 89 mg tiofen-3-karboninės rūgšties azido gaunamas tiofen-3-karbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metoksimetil-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS: 665,1 (M+H⁺).

20

15 Pavyzdys

a) Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 150 mg N-[(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 139 mg tiofen-2-karboninės rūgšties azido gaunamas tiofen-2-karbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS: 621,3 (M+H⁺). L.t. 175°C (skyla).

30

b) Tiofen-2-karboninės rūgšties azidas gaunamas iš atitinkamos tiofen-2-karboninės rūgšties pagal 2e Pavyzdyje aprašytą metodiką.

35

16 Pavyzdys

Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 125 mg N-[(2-
5 chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-2-
metoksietil-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-
sulfonamido ir 103 mg tiofen-3-karboninės rūgšties
azido gaunamas tiofen-3-karbamino rūgšties 2-[6-(1,3-
benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-
10 fenoksi)-2-(2-metoksietil)-pirimidin-4-iloksi] etilo
esteris. MS: 679,3 (M+H⁺).

17 Pavyzdys

15 Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 200 mg N-[6-(2-
hidroksietoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-(4-
metoksifenil)-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-
sulfonamido ir 195 mg 2-piridil-karboninės rūgšties
20 azido gaunamas 2-piridil-karbamino rūgšties 2-[6-(1,3-
benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-
2-(4-metoksifenil)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.
L.t. 217-218°C (iš etanolio).

25 Pradinių medžiagų gamyba

b) Pagal 5b Pavyzdyje aprašytą metodiką iš
metoksifenilcianido, HCl ir metanolio gaunamas 4-
metoksifenilmetilimido esterio hidrochloridas. MS: 165
30 (M).

c) Šis junginys veikiamas amoniaku ir paverčiamas 4-
metoksifenilamidino hidrochloridu. MS: 150 (M).

d) Pagal 1d Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 7,63 g (2-metoksifenoksi)-dimetilmalonato ir 5,6 g (4-metoksifenil)-amidino hidroklorido gaunamas 2-(4-metoksifenil)-5-(2-metoksifenoksi)-2-metoksietil-
5 4,6(1H,5H)-pirimidindionas. MS: 340 (M).

f) Pagal 1g Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 755 mg junginio iš 17e ir 765 mg 1,3-benzodioksol-5-sulfonamido kalio druskos gaunamas N-[6-chlor-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-(4-metoksifenil)-pirimidin-4-il]-
10 1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. L.t. 187-188°C (iš etanolio).

g) Pagal 1h Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 542 mg junginio, kurio gavimas aprašytas 17f Pavyzdyje, ir natrio glikoliato gaunamas N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-(4-metoksifenil)-pirimidin-4-il]-
15 1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. MS: 567 (M).

20 18 Pavyzdys

a) Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 200 mg N-[6-(2-hidroksietoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-fenil-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 165
25 mg piridil-2-karboninės rūgšties azido gaunamas piridin-2-il-karbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-fenil-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. L.t. 187°C (iš etanolio).

30

Pradinių medžiagų gamyba

b) Pagal 1g Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 1,4 g 4,6-dichlor-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-fenil-pirimidino ir
35 1,9 g 1,3-benzodioksol-5-sulfonamido kalio druskos

gaunamas N-[6-chlor-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-fenil-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. L.t. 185-186°C.

- 5 c) Pagal 1h Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 1,5 g junginio, kurio gavimas aprašytas 18b Pavyzdyje, ir natrio glikoliato gaunamas N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-fenil-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. L.t. 159,5-160°C.

10

19 Pavyzdys

- 15 a) Pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 125 mg N-[6-(2-hidroksietoksi)-5-(3,5-dimetoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 75 mg piridil-2-karboninės rūgšties azido gaunamas piridin-2-il-karbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(3,5-dimetoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:612,3 (M+H⁺). L.t. 212°C
- 20 (skyla).

Pradinių medžiagų gamyba

- 25 b) Pagal 1g Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 1,2 g 4,6-dichlor-5-(3,5-dimetoksi-fenoksi)-pirimidino ir 1,45 g 1,3-benzodioksol-5-sulfonamido kalio druskos gaunamas N-[6-chlor-5-(3,5-dimetoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. L.t. 167-168°C.

- 30 c) Pagal 1h Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,31 g junginio, kurio gavimas aprašytas 19b Pavyzdyje, gaunamas N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(3,5-dimetoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamidas. L.t. 182°C (iš etilo acetato).

35

20 Pavyzdys

a) Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,044 ml 3-fluorfenilizocianato ir 100 mg p-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas 3-fluorfenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:644 (M).

10

Pradinių medžiagų gamyba

b) Pagal 1g Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4 g 4,6-dichlor-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidino iš 1e Pavyzdžio ir 7,1 g 1,3-benzodioksol-5-sulfonamido kalio druskos gaunamas p-tret-butyl-N-[6-chlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamidas. L.t. 152-153°C.

c) Pagal 1h Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2,55 g chlorido, kurio gavimas aprašytas 20b Pavyzdyje, ir 0,85 g natrio, ištirpinto 30 ml etilenglikolio, gaunamas p-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamidas. L.t. 140°C

25

21 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,044 ml 2-fluorfenilizocianato ir 100 mg p-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas 2-fluorfenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:644 (M).

35

22 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,042 ml 2-
5 fenilizocianato ir 100 mg p-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-
5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-
benzolsulfonamido gaunamas fenilkarbamino rūgšties 2-
[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.
10 MS:627,4 (M+H).

23 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 60 mg 4-
15 chlorfenilizocianato ir 100 mg p-tret-butyl-N-[5-(2-
chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-
pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas 4-
chlorfenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-
sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-
20 4-iloksi] etilo esteris. MS:661,3 (M+H).

24 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 50 mg 3-
25 metoksifenilizocianato ir 100 mg p-tret-butyl-N-[5-(2-
chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-
pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas 3-
metoksifenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-
sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-
30 4-iloksi] etilo esteris. MS:657,3 (M+H).

25 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,056 ml 4-trifluormetilfenilizocianato ir 100 mg p-tret-butil-N-
5 [5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas 4-trifluormetilfenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-
10 pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:695,3 (M+H).

26 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 69 mg 2-karbometoksifenilizocianato ir 100 mg p-tret-butil-N-
15 [5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas 2-karbometoksifenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-
20 pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:685,3 (M+H).

27 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,05 ml 3-metilfenilizocianato ir 100 mg p-tret-butil-N-[5-(2-
25 chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas 3-metilfenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:640 (M).

30

28 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 58 mg 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir 100 mg p-tret-

butil-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-
hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido
gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-
5 pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:628,4 (M+H).

29 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 59 mg 2-
10 pirazinkarboninės rūgšties azido ir 100 mg p-tret-
butil-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-
hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido
gaunamas pirazin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-
15 pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:408 (M-
C₅H₄N₃O₃SCl).

30 Pavyzdys

20 Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 58 mg 3-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 100 mg p-tret-
butil-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-
hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido
gaunamas piridin-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
25 butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-
pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:628,4 (M+H).

31 Pavyzdys

30 Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 58 mg 4-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 100 mg p-tret-
butil-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-
hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido
gaunamas piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-

butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-
pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.

32 Pavyzdys

5

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,052 ml 2-
metoksifenilizocianato ir 100 mg p-tret-butyl-N-[5-(2-
chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-
pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas 2-
10 metoksifenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-
sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-
4-iloksi] etilo esteris. MS:656 (M).

33 Pavyzdys

15

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 59 mg 2-
acetoksifenilkarboninės rūgšties azido ir 100 mg p-
tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-
hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido
20 gaunamas acto rūgšties 2-[2-[6-(4-tret-butylfenil-
sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-
4-iloksi]etoksikarbonilamino] fenilo esteris. MS:642
(M-C₂H₂O).

34 Pavyzdys

25

90 mg junginio iš 33 Pavyzdžio tirpiama 5 ml etanolio,
maišoma su 1 ml 6N druskos rūgšties ir 6 valandas
kaitinama su griūžtamu šaldytuvu. Tirpiklis
30 nudistiliuojamas, nevalytas produktas ekstrahuojamas
etilo acetatu. Organinė fazė džiovinama, tirpiklis
pašalinamas rotaciniu garintuvu ir liekana valoma
chromatografiškai per silikagelį, eliuentas metileno
chloridas/etilo acetatas (6:1). Tokiu būdu gaunamas 2-
35 [6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-

metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:
428 (M-C₇H₅NO₄SCl).

35 Pavyzdys

5

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,048 ml 2-benzilizocianato ir 100 mg p-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas benzilkarbamino rūgšties 2-
10 [6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.
MS:641 (M+H).

36 Pavyzdys

15

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,038 ml izopropilizocianato ir 100 mg p-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas
20 izopropilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:592 (M).

37 Pavyzdys

25

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,025 ml etilizocianato ir 75 mg p-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksietoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas etilkarbamino rūgšties 2-[6-
30 (4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.
MS:579 (M).

38 Pavyzdys

100 mg junginio iš 28 Pavyzdžio tirpinama 15 ml metileno chlorido, maišoma su 60 mg 3-chlorperbenzoine rūgštimi ir 12 valandų kaitinama su grįžtamu šaldytuvu. Po to mišinys išpilamas į vandenį ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Organinė fazė džiovinama, tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu ir liekana valoma chromatografiškai per silikagelį, eliuentas metileno chloridas/metanolis (20:1). Tokiu būdu gaunamas 1-oksipiridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]etilo esteris. MS: 644,4 (M+H).

15 39 Pavyzdys

Pagal 38 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 60 mg 31 Pavyzdyje aprašyto junginio ir 33 mg 3-chlorperbenzoinės rūgšties gaunamas 1-oksipiridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]etilo esteris. MS: 644,5 (M+H).

40 Pavyzdys

25 Alkilinant junginį iš 1a Pavyzdžio metilo jodidu, gaunamas 3-[2-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-ilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etoksikarbonilamino]-1-metilpiridinio jodidas.

41 Pavyzdys

Deprotonizuojant junginį iš 40 Pavyzdžio natrio metilatu gaunamas N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-[2-

(1-metilpiridin-3-ilkarbamoiloksi)-etoksi]pirimidin-4-il]-1,3-benzodioskso-5-sulfonamidas.

42 Pavyzdys

5

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,05 ml fenilizocianato ir 100 mg p-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksietoksi)-5-(m-metoksifenoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido (plg. EP-A-526708) gaunamas

10 fenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:593,4 (M+H).

43 Pavyzdys

15

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 62 mg 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir 100 mg p-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksietoksi)-5-(m-metoksifenoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-

20 ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:594,5 (M+H).

44 Pavyzdys

25

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 62 mg 4-piridilkarboninės rūgšties azido ir 100 mg p-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksietoksi)-5-(m-metoksifenoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas piridin-4-

30 ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:594,5 (M+H).

45 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 84 mg 4-chinaldino rūgšties azido ir 100 mg p-tret-butil-N-[6-
5 (2-hidroksietoksi)-5-(m-metoksifenoksi)-4-pirimidinil] -
benzolsulfonamido gaunamas chinolin-2-ilkarbamino
rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:
644,3 (M+H).

10

46 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,062 ml (R)-1-feniletilizocianato ir 100 mg p-tret-butil-N-[6-(2-
15 hidroksietoksi)-5-(m-metoksifenoksi)-4-pirimidinil] -
benzolsulfonamido gaunamas (R)-1-feniletilkarbamino
rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:
621 (M+H).

20

47 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,05 ml
cikloheksilizocianato ir 100 mg p-tret-butil-N-[6-(2-
25 hidroksietoksi)-5-(m-metoksifenoksi)-4-pirimidinil] -
benzolsulfonamido gaunamas cikloheksilkarbamino
rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS:
599,4 (M+H).

30

48 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,24 ml
izocianato acto rūgšties etilo esterio ir 500 mg p-
35 tret-butil-N-[6-(2-hidroksietoksi)-5-(m-

metoksifenoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido
gaunamas [2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]
etoksikarbonilamino]acto rūgšties etilo esteris. MS:
5 603,5 (M+H).

49 Pavyzdys

410 mg [2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-
10 metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]
etoksikarbonilamino]acto rūgšties etilo esterio
tirpinama 20 ml etanolio it sumaišoma su 1,36 ml 1N
natrio šarmo. Šildoma 2 valandas esant 60°C. Po to
sumaišoma su 1,36 ml 1N druskos rūgšties ir nugarinama
15 rotaciniu garintuvu. Liekana valoma chromatografiškai
per silikagelį, eliuentas metileno chloridas/metanolis
(10:1). Tokiu būdu gaunama 300 mg 2-[6-(4-tret-
butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etoksikarbonilamino etilo esterio.
20 MS: 573,3 (M+H).

50 Pavyzdys

100 mg 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-
25 metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etoksikarbonilamino
etilo esterio tirpinama 3 ml etanolio, sumaišoma su 3
ml THF ir kambario temperatūroje pridedama 36 mg CaCl₂
ir 25 mg NaBH₄. Maišoma dvi valandas kambario
temperatūroje, koncentruojama rotaciniu garintuvu ir
30 liekana paskirstoma tarp praskiestos citrinų rūgšties
ir etilo acetato. Organinė fazė džiovinama, tirpiklis
pašalinamas rotaciniu garintuvu ir liekana valoma
chromatografiškai per silikagelį, eliuentas metileno
chloridas/metanolis (20:1). Tokiu būdu gaunama 78 mg 2-
35 hidroksi-etilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-

butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-
pirimidin-4-iloksi] etilo esterio. MS: 561 (M+H).

51 Pavyzdys

5

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 0,15 ml
morfolin-4-karbonilo chlorido ir 200 mg p-tret-butil-N-
[6-(2-hidroksietoksi)-5-(m-metoksifenoksi)-4-
pirimidinil] -benzolsulfonamido, pridėjus 154 mg

10 dimetilaminopiridino, ir išlaikus 12 valandų, gaunamas
morfolin-4-karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-
sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]
etilo esteris. MS: 587,4 (M+H).

15 52 Pavyzdys

100 mg 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esterio,
ištirpinto 15 ml metileno chlorido, sumaišoma su 0,015
20 ml morfolino, 22 mg dimetilaminopiridino, 33 mg N-etil-
N'-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimido hidrochlorido.
Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje.

Koncentruojama rotaciniu garintuvu ir liekana
paskirstoma tarp vandens ir etilo acetato. Organinė

25 fazė džiovinama, tirpiklis pašalinamas rotaciniu
garintuvu ir liekana valoma chromatografiškai per
silikagelį, eliuentas metileno chloridas/metanolis
(40:1). Tokiu būdu gaunama 80 mg 2-morfolin-4-il-2-
okso-etilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-
30 sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-pirimidin-4-
iloksi] etilo esterio. MS: 644,5 (M+H).

53 Pavyzdys

Pagal 52 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 100 mg 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-
5 pirimidin-4-iloksi]etoksikarbonilamino acto rūgšties ir
0,014 ml pirolidino gaunamas 2-okso-2-pirolidin-1-il-etilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]etilo esterio. MS: 628,5 (M+H).

10

54 Pavyzdys

Pagal 52 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 100 mg 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-
15 pirimidin-4-iloksi]etoksikarbonilamino acto rūgšties ir
0,016 ml anilino gaunamas fenilkarbamoil-metilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]etilo esterio. MS: 650,5 (M+H).

20

55 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 100 mg p-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksietoksi)-5-(m-metoksifenoksi)-4-
25 pirimidinil]-benzolsulfonamido ir 78 mg etil-2-izocianat-4-metilvalerato
gaunamas 2-[2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(3-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etoksikarbonilamino]-4-metil-pentano rūgšties etilo
30 esteris. MS: 659 (M+H).

56 Pavyzdys

Alkilinant metilo jodidu piridin-4-ilkarbamino rūgšties
35 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-

metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esterį
gaunamas 4-[2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-
(2-chlor-5-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] -
etoksikarbonilamino] -1-metilpiridinio jodidas.

5

57 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš furilizocianato
ir N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-
10 hidroksietoksi)-4-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-
sulfonamido gaunamas furan-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-
(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chloro-5-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.

15 58 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[6-
(2-hidroksietoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-
20 il] -benzolsulfonamido (plg. EP-A-526708) gaunamas
piridin-2-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-tret-
butylfenil-sulfonilamino)-2-izopropil-5-(2-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. L.t.
119-120°C.

25

59 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-
piridilkarboninės rūgšties azido ir pradinės medžiagos
30 iš 58 Pavyzdžio gaunamas piridin-4-ilkarbamininės
rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-2-
izopropil-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]
etilo esteris.

60 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[6-
5 (2-hidroksietoksi)-5-(o-metoksifenoksi)-2-propil-
pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido (plg. EP-A-526708)
gaunamas piridin-2-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-
tret-butylfenil-sulfonilamino)-2-izopropil-5-(2-
metoksifenoksi)-2-propil-pirimidin-4-iloksi] etilo
10 esteris. L.t. 147-149°C.

61 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-
15 piridilkarboninės rūgšties azido ir 60 pavyzdyje
aprašyto junginio gaunamas piridin-4-ilkarbamininės
rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-2-
propil-5-(2-metoksifenoksi)-2-propil-pirimidin-4-
iloksi] etilo esteris.

20

62 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[2-
25 tret-butyl-6-(2-hidroksietoksi)-5-(o-metoksifenoksi)-
pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido (plg. EP-A-526708)
gaunamas piridin-2-ilkarbamininės rūgšties 2-(2-tret-
butyl-6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.

30

63 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 62 Pavyzdyje
35 aprašyto junginio gaunamas piridin-4-ilkarbamininės

rūgšties 2-[2-tret-butyl-6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-2-propil-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.

5 64 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[2-ciklopropil-6-(2-hidroksietoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-
10 pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido (plg. EP-A-526708) gaunamas piridin-2-ilkarbamininės rūgšties 2-(2-tret-butyl-6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-2-ciklopropil-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.

15

65 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-piridilkarboninės rūgšties azido ir 64 Pavyzdyje
20 aprašyto junginio gaunamas piridin-4-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-2-ciklopropil-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.

25 66 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksietoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido (plg. EP-A-
30 526708) gaunamas piridin-2-ilkarbamininės rūgšties 2-(2-tret-butyl-6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(tiofen-2-il)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. L.t. 175-180°C.

35

67 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 66 Pavyzdyje
5 aprašyto junginio gaunamas piridin-4-ilkarbamininės
rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenil-sulfonilamino)-5-(2-
metoksifenoksi)-2-tiofen-2-il-pirimidin-4-iloksi] etilo
esteris. L.t. 185-192°C.

10 68 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[6-
(2-hidroksietoksi)-5-(o-metoksifenoksi)-2-metil-4-
15 pirimidin]-benzolsulfonamido (plg. EP-A-526708)
gaunamas piridin-2-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-
tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-
metil-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. L.t. 169-
170°C.

20

69 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 68 Pavyzdyje
25 aprašyto junginio gaunamas piridin-4-ilkarbamininės
rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-
metoksifenoksi)-2-metil-pirimidin-4-iloksi] etilo
esteris. L.t. 155-158°C.

30 70 Pavyzdys

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[6-
(2-hidroksietoksi)-5-(o-metoksifenoksi)-2,2'-
35 bipirimidin-4-il]-benzolsulfonamido (plg. EP-A-526708)

gaunamas piridin-2-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi] etilo esteris. L.t. 203-204°C.

5

Natrio druskos gaminimas

b) 414 mg aukščiau minėto junginio tirpinama dioksane. Po to sumaišoma su stechiometrinio kiekiu natrio metilato 2 ml metanolio. Iškrenta atitinkama natrio druska. Druska nufiltruojama iratsargiai išdžiovinama esant 60°C.

Apskaičiuota: C 57,14 H 4,65 N 14,13 S 4,62
15 Rasta: C 56,85 H 4,85 N 13,94 S 4,60

Hidrochlorido sintezė

c) 414 mg junginio, susintetinto 70a Pavyzdyje, tirpinama absoliučiaje dioksane ir maišoma su chloro vandenilio pertekliumi absoliučiaje dioksane. Susidarę amorfinės nuosėdos nufiltruojamos ir džiovinamos iki pastovaus svorio esant 30°C vandens siurblio vakuume.

25 71 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-piridilkarboninės rūgšties azido ir 70a Pavyzdyje aprašyto junginio gaunamas piridin-4-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi] etilo esteris. L.t. 138-141°C.

72 Pavyzdys

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[6-
5 (2-hidroksietoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-
il)-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas piridin-
2-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(2-tret-butylfenil-
sulfonilamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-
pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS: 679,3 (M+H); IR:
10 1735 (KBr, Karbamatas).

Pradinių medžiagų gamyba

b) Pagal 1d Pavyzdyje aprašytą metodiką iš (2-metoksi-
15 fenoksi)malono rūgšties dimetilo esterio (EP-A-526708)
ir morfolino formamidino sintetinamas 5-(2-
metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-4,6-(1H,5H)-
pirimidindionas. Veikiant POCl₃ iš šio junginio
gaunamas 4,6-dichlor-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-
20 4-il)-pirimidinas, iš jo - veikiant 4-tret-
butylbenzolsulfonamido kalio druska - [4-tret-butyl-N-
[6-chlor-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-
pirimidin-4-il] benzolsulfonamidas], ir, pagaliau,
veikiant natrio glikoliatu - 4-tret-butyl-N-[6-(2-
25 hidroksi-etoks)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-
pirimidin-4-il] benzolsulfonamidas.

73 Pavyzdys

30 Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[6-
(2-hidroksietoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-
il)-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas piridin-
4-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(2-tret-butylfenil-
35 sulfonilamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-

pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS: 679,5 (M+H); IR: 1739 (KBr, Karbamatas).

74 Pavyzdys

5

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 3-piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksietoksi)-5-(o-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas piridin-3-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(2-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS: 679,7 (M+H); IR: 1735 (KBr, Karbamatas).

10

15

75 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-furankarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas furan-2-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS: 668,2 (M+H); IR: 1718 (KBr, Karbamatas).

20

25

76 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 3-metil-izoksazol-5-ilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas 3-metil-izoksazol-5-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. L.t. 103-107°C.

30

35

Karboninės rūgšties azidas gaunamas iš 3-metil-
izoksazol-5-il-karboninės rūgšties (Tetrahedron
Letters, 327, 1967) ir natrio azido pagal metodiką,
5 aprašytą 2e Pavyzdyje.

77 Pavyzdys

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
10 piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-ciklopropil-N-[6-
(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2,2'-
bipirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-
ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-ciklopropil-
sulfonilamino)-5-(2-metoksifenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-
15 iloksi] etilo esteris. MS: 656 (M+H); IR: 1732
(Karbamatas)..

Pradinių medžiagų gamyba

20 b) 4-ciklopropilanilinas (Bull.Soc. Chim. Belg. 1975,
84 1197) diazotinamas ir, veikiant SO₂/Cu₂Cl₂ (3
valandos, kambario temperatūra), paverčiamas atitinkamu
4-ciklopropilbenzolsulfonilo chloridu. Po to vykdoma
aminolizė veikiant amonio hidroksidu ir gaunamas
25 atitinkamas 4-ciklopropilbenzolsulfonamidas, l.t. 158-
168°C, kuris - veikiant kalio šarmu - paverčiamas kalio
druska.

Iš 4-ciklopropilbenzolsulfonamido kalio druskos ir 4,6-
30 dichlor-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidino (plg.
EP-A-526708) gaunamas 4-ciklopropil-N-[6-chlor-5-(2-
metoksifenoksi)-2-pirimidin-2-il)-pirimidin-4-il]-
benzolsulfonamidas, kuris veikiamas natrio
etilenglikolatu.

78 Pavyzdys

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-piridil-karboninės rūgšties azido ir 4-metilsulfanil-N-[[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-ilkarbamininės rūgšties 2-[5-(2-metoksifenoksi)-6-(4-metilsulfanil-fenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi] etilo esteris. L.t. 175-178°C.

10

Pradinių medžiagų gamyba

b) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš (p-metiltiobenzolsulfonamido kalio druskos ir 4,6-dichlor-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidino gaunamas 4-metilsulfanil-N-[[6-chlor-5-(2-metoksifenoksi)-2-(pirimidin-2-il)-pirimidin-4-il] benzolsulfonamidas, iš kurio, veikiant natrio etilenglikolatu, gaunamas 4-metilsulfanil-N-[[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolsulfonamidas. L.t. 194-195°C.

20

79 Pavyzdys

25 Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-metilsulfanil-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2-(pirimidin-2-il)-pirimidin-4-il] benzolsulfonamido ir 3-metil-izoksazol-5-ilkarboninės rūgšties azido gaunamas 3-metil-izoksazol-5-ilkarbamininės rūgšties 2-[5-(2-metoksifenoksi)-6-(4-metilsulfanil-fenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi] etilo esteris. L.t. 185-189°C.

30

80 Pavyzdys

- Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-vinil-N-[6-(2-
5 hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2,2'-bipirimidin-
4-il]-benzolsulfonamido gaunamas piridil-2-
ilkarbamininės rūgšties 2-[5-(2-metoksifenoksi)-6-(4-
vinilfenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-
iloksi]etilo esteris. L.t. 166-173°C.
- 10 Pradinis junginys gaunamas iš p-vinilbenzolsulfonamido
kalio druskos ir 4,6-dichlor-5-(2-metoksi-fenoksi)-
2,2'-bipirimidino. Gaunamas 4-vinil-N-[6-chlor-5-(2-
metoksifenoksi)-2-pirimidin-2-il)-pirimidin-4-il]-
15 benzolsulfonamidas, kuris veikiamas natrio
etilenglikolatu. L.t. 182-184°C.

81 Pavyzdys

- 20 a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tret-
butil-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-chlor-5-
metoksibenzil)-2-(morfolin-4-il)]-pirimidin-4-
il]benzolsulfonamido ir 3-metil-izoksazol-5-
ilkarboninės rūgšties azido gaunamas
25 3-metil-izoksazol-5-ilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-
tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-
metoksibenzil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloksi]etilo
esteris. MS: 715,5 (M).

30 Pradinių medžiagų gamyba

- b) Veikiant 4-chlor-m-krezolą dimetilsulfatu gaunamas
1-chlor-4-metoksi-2-metilbenzolas. Pastarasis, veikiant
N-bromsukcinimidu, paverčiamas 2-brommetil-1-chlor-4-
35 metoksibenzolu. Po to alkilinama dietilmalonatu ir

gaunamas (2-chlor-5-metoksi-benzil)malono rūgšties dietilo esteris. Pastarasis pagal 1d Pavyzdyje aprašytą metodiką veikiamas morfolinformamidinu ir gaunamas 5-(2-chlor-5-metoksi-benzil)-2-(morfolin-4-il)-4,6(1H,5H)-pirimidindionas. Po to chloruojant POCl_3 pagal 1e Pavyzdyje aprašytą metodiką gaunamas 4,6-dichlor-5-(2-chlor-5-metoksi-benzil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidinas, kuris, veikiant 4-tret-butylbenzolsulfonamido kalio druska pagal 1g Pavyzdyje aprašytą metodiką, paverčiamas 4-tret-butyl-N-[6-(2-chlor-5-(2-chlor-5-metoksibenzil)-2-(morfolin-4-il))-pirimidin-4-il]benzolsulfonamidu. Toliau, pagal 1h Pavyzdyje aprašytą metodiką, veikiant natrio etilenglikolatu, gaunamas 4-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-chlor-5-metoksibenzil)-2-(morfolin-4-il))-pirimidin-4-il]benzolsulfonamidas. L.t. 159-162°C.

82 Pavyzdys

20

0,1 g 4-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenilsulfanil-pirimidin-4-il]benzolsulfonamido ir 0,1 g 2-piridilkarboninės rūgšties azido 20 ml toluolo maišoma 3 valandas, esant 110°C, ir

25

koncentruojama.

Liekana paskirstoma tarp chloroformo, organinė fazė džiovinama ir koncentruojama. Liekana gryninama per silikagelį su eliuentu - chloroformu ir perkristalinama iš chloroformo -dietilo eterio, gaunama 0,09 g piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksifenilsulfanil)-pirimidin-4-il-oksi]-etilo esterio, l.t. 193°C, MS = 609.

Pradinių medžiagų gamyba

- a) Į natrio metilato tirpalą, gautą iš 40 ml metanolio ir 0,54 g natrio, pridedama 0,86 g formamidino acetato ir 2 g (2-metoksi-fenilsulfanil)-malono rūgšties dimetilo esterio (J. Org. Chem. 55, 33-38 [1990]). Reakcijos mišinys maišomas 4 valandas esant 80°C ir koncentruojamas. Liekana paskirstoma tarp toluolo ir vandens, vandeninė fazės pH koreguojamams iki pH3. Liekana nufiltruojama, plaunama eteriu ir džiovinama. Gaunama 0,4 g 6-hidroksi-5-(2-metoksi-fenilsulfanil) - 3,4-dihidro-pirimidin-4-ono. L.t. 291°C.
- b) 0,35 g 6-hidroksi-5-(2-metoksi-fenilsulfanil) -3,4-dihidro-pirimidin-4-ono tirpinama 10 ml dioksano ir sumaišoma su 0,7 ml Hiunigo bazės ir 0,65 ml POCl₃. Oranžinis tirpalas maišomas 20 valandų, esant 80°C, po to reagentų perteklius ir dioksanas nudistiliuojami. Liekana tirpinama dichlormetane ir plaunama vandeniu, sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu. Organinė fazė džiovinama, koncentruojama, liekana gryninama praleidžiant per silikagelio sluoksnį (eliuentas dichlormetanas). Gaunama 0,27 g 4,6-dichlor-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-pirimidino. L.t. 103°C.
- c) 0,24 g 4,6-dichlor-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-pirimidino ir 0,415 g p-tret-butilsulfonamido kalio druskos šildoma 1 valandą argono atmosferoje 120°C su 5 ml sauso dimetilsulfoksido. Po to reakcijos mišinys maišomas su 50 ml vandens ir pH nustatomas 1. Liekana filtruojama, plaunama vandeniu ir paskirstoma tarp vandens ir etilo acetato. Organinė fazė džiovinama, tirpiklis nugarinamas, liekana gryninama praleidžiant per silikagelio sluoksnį (eliuentas - dichlormetanas ir

chloroformas). Gaunama 0,26 g 4-tret-butyl-N-[6-chlor-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-pirimidin-4-il]benzolsulfonamido. L.t. 186°C.

- 5 d) Į natrio glikolato tirpalą, sudarytą iš 0,015 g natrio ir 0,326 g etilenglikolio, pridedama 0,1 g 4-tret-butyl-N-[6-chlor-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-pirimidin-4-il]benzolsulfonamido. Reakcijos mišinys maišomas argono atmosferoje 2 valandas 60°C ir
- 10 paskirstoma tarp 1N druskos rūgšties ir etilo acetato. Organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama virš natrio sulfato, tirpiklis nugarinamas. Liekana gryninama chromatografiniu būdu praleidžiant per silikagelio sluoksnį (eliuentas - chloroformas). Gaunama 0,077 g 4-
- 15 tret-butyl-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-pirimidin-4-il]benzolsulfonamido. Putos. MS: 489 (M).

83 Pavyzdys

20

Pagal 82 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenilsulfanil)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas piridin-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-tret-butylfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksifenilsulfanil)-2,2'-bipirimidin-4-il]-etilo esterio, l.t. 115°C.

Pradinių medžiagų gamyba

- 30 a) Pagal 82a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš (2-metoksi-fenilsulfanil)-malono rūgšties dimetilo esterio ir 2-amidinpirimidino gaunama 6-hidroksi-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-3,4-dihidro-2,2'-bipirimidin-4-onas (alyva), kuris, pagal 82b Pavyzdyje aprašytą metodiką,
- 35 veikiamas POCl₃. Gaunamas 4,6-dichlor-5-(2-

metoksifenilsulfanil)-2,2'-bipirimidinas, iš jo - pagal
82c Pavyzdyje aprašytą metodiką - veikiant 4-tret-
butilbenzolsulfonamido kalio druska, gaunamas - 4-tret-
butil-N-[6-chlor-5-(2-metoksifenilsulfanil)-2,2'-
5 bipirimidin-4-il]benzolsulfonamidas, kuris, pagal 82d
Pavyzdyje aprašytą metodiką, veikiant natrio
glikoliatu, paverčiamas 4-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksi-
etoksi)-5-(2-metoksifenilsulfanil)-2,2'-bipirimidin-4-
il]benzolsulfonamidu.

10

84 Pavyzdys

a) Pagal 82 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tret-
butil-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-
15 metoksifenilsulfanil)-2-metilpirimidin-4-
il]benzolsulfonamido ir 2-piridilkarboninės rūgšties
azido gaunamas piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-
tret-butylfenilsulfonilamino)-5-(2-
metoksifenilsulfanil)-2-metilpirimidin-4-il-oksi] -etilo
20 esteris. L.t. 157°C.

Pradinių medžiagų gamyba

b) Aukščiau minimas sulfonamidas sintetinamas pagal
25 metodikas iš 82a-d Pavyzdžių, o formamidinacetatas iš
a) pakeičiamas acetamidinhidrochloridu.

85 Pavyzdys

30 a) Pagal 82a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tret-
butil-N-[5-(2-brom-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-
etoksi)-4-pirimidinil]benzolsulfonamido ir 2-
piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas piridin-2-
ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-brom-5-metoksifenoksi)-6-

(4-tret-butilfenilsulfonilamino) -pirimidin-4-iloksi] - etilo esteris.

Pradinių medžiagų gamyba

5

- b) 4,6-dichlor-5-(3-metoksifenoksi)-pirimidinas brominamas N-bromsukcinimidu acto rūgšties ir acto rūgšties anhidrido mišinyje, esant 100°C , ir gaunamas 4,6-dichlor-5-(2-brom-5-metoksifenoksi)-pirimidinas;
- 10 kuris - veikiant 4-tret-butylbenzolsulfonamido kalio druska, paverčiamas N-[5-(2-brom-5-metoksifenoksi)-6-chlorpirimidin-4-il] -4-tret-butylbenzolsulfonamidu, o pastarasis, veikiant
- veikiant natrio glikoliatu, paverčiamas p-tret-butyl-N-
- 15 [5-(2-brom-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamidu.

86 Pavyzdys

- 20 a) Pagal 82a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tret-butyl-N-[5-(3,4-dimetoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-4-pirimidinil] benzolsulfonamido gaunamas piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenilsulfonilamino)-5-(3,4-dimetoksifenoksi)-
- 25 pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris.

Pradinių medžiagų gamyba

- b) Kondensuojant 2-(3,4-dimetoksifenoksi)-propan-1,3diono rūgštį su formamidinacetatu gaunamas 5-(3,4-dimetoksifenoksi)pirimidin-4,6-diolas, iš jo - 4,6-dichlor-5-(3,4-dimetoksifenoksi)-pirimidinas, kuris, veikiant 4-tret-butylbenzolsulfonamido kalio druska, paverčiamas 4-tret-butyl-N-[6-chlor-5-(3,4-
- 30

dimetoksifenoksi)-pirimidin-4-il]-4-tret-butylbenzolsulfonamidu, o pastarasis, veikiant natrio glikoliatu, paverčiamas p-tret-butyl-N-[5-(3,4-dimetoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamidu.

87 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butyl-N-[5-(3,4-dimetoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-4-pirimidinil]benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenilsulfonilamino)-5-(3,4-dimetoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 624,2 (M+H).

88 Pavyzdys

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir 3,4-dimetoksi-N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-4-pirimidinil]benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(3,4-dimetoksifenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 632,5 (M+H).

b) Pradinė medžiaga gaunama iš junginio, aprašyto 1e Pavyzdyje, pagal metodikas, aprašytas 1g ir 1h Pavyzdžiuose, naudojant 3,4-dimetoksibenzolsulfonamido kalio druską. MS: 412 (M-SO₂Cl).

89 Pavyzdys

a) Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš fenilizocianato ir acto rūgšties 2-[4-[6-(2-hidroksi-

etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-ilaminosulfonil] fenoksi] etilo esterio gaunamas acto rūgšties 2-[4-[5-(2-metoksifenoksi)-6-(2-fenilkarbamoil-etoksi)-pirimidin-4-ilaminosulamoil] fenoksi] etilo esteris. MS: 639,4 (M+H).

b) 9 g acto rūgšties 2-fenoksi etilo esterio tirpinaam 75 ml metileno chlorido ir tirpalas sulašinamas į 11 ml atšaldytą chlorsulfono rūgštį. Reakcijos mišinys
10 paliekamas 1 valandai kambario temperatūroje, paskirstomas tarp ledinio vandens ir metileno chlorido, organinė fazė džiovinama ir tirpiklis nudistiliuojamas rotaciniu garintuvu. Liekana kristalinama iš etilo acetato ir heksano mišinio. Gaunama 4,3 g acto rūgšties
15 2-(4-chlorsulfonilfenoksi)etilo esterio.

c) Tirpalas, sudarytas iš 0,783 g 6-[2-(t-butildimetilsililoksi)etoksi]-5-(2-metoksifenoksi)pirimidin-4-ilamino (aprašyto EP 526708) ir 30 ml
20 tetrahidrofurano, sumaišomas su 0,436 g NaH (60%) ir maišomas 1 valandą kambario temperatūroje. Po to pridedama 0,7 g acto rūgšties 2-(4-chlorsulfonilfenoksi)etilo esterio. Reakcijos mišinys
maišomas kambario temperatūroje 3,5 valandos, išpilamas
25 ant ledo, ekstrahuojamas etilo acetatu, organinė fazė džiovinama. Pašalinus tirpiklį, chromatografuojama per silikagelį (eliuentas - metileno chloridas
etiloacetatas 10:1) ir gaunama 460 mg sililinto produkto - baltų putų. Ši medžiaga lėtai sumaišoma 20
30 ml acetonitrilo, esant 0°C, su 3 ml 40% HF. Reakcijos mišinys maišomas 30 minučių esant 0°C ir 90 minučių kambario temperatūroje, išpilamas ant ledo ir 2N KHCO₃ tirpalo mišinio, ekstrahuojamas metileno chloridu, organinė fazė džiovinama. Pašalinus tirpiklį,
35 chromatografuojama per silikagelį (eliuentas - metileno

chloridas-metanolis 30:1) ir gaunama 319 mg
pageidaujamo produkto. MS: 520 (M+H).

90 Pavyzdys

5

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir acto rūgšties 2-[4-
[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-
4-ilaminosulfonil] fenoksi] etilo esterio gaunamas acto
10 rūgšties 2-[4-[5-(2-metoksifenoksi)-6-(2-piridin-2-il-
karbamoil-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil] fenoksi] etilo
esteris. MS: 640,5 (M+H).

91 Pavyzdys

15

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-
piridilkarboninės rūgšties azido ir acto rūgšties 2-[4-
[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-
4-ilaminosulfonil] fenoksi] etilo esterio gaunamas acto
20 rūgšties 2-[4-[5-(2-metoksifenoksi)-6-(2-piridin-4-il-
karbamoil-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil] fenoksi] etilo
esteris. MS: 640,5 (M+H).

92 Pavyzdys

25

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 3-
piridilkarboninės rūgšties azido ir acto rūgšties 2-[4-
[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-
4-ilaminosulfonil] fenoksi] etilo esterio gaunamas acto
30 rūgšties 2-[4-[5-(2-metoksifenoksi)-6-(2-piridin-4-il-
karbamoil-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil] fenoksi] etilo
esteris. MS: 640,4 (M+H).

93 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-fluorfenilizocianato ir acto rūgšties 2-[4-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-ilaminosulfonil]fenoksi]etilo esterio gaunamas acto rūgšties 2-[4-[6-2-(2-fluorfenilkarbamoiloksi)-etoksi]-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil]fenoksi]etilo esteris. MS: 657,4 (M+H).

10

94 Pavyzdys

Hidrolizuoiant junginį iš 89 Pavyzdžio bazinėmis sąlygomis gaunamas fenilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino]-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 597,3 (M+H).

20

95 Pavyzdys

Hidrolizuoiant junginį iš 90 Pavyzdžio bazinėmis sąlygomis gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino]-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 598,6 (M+H).

25

96 Pavyzdys

Hidrolizuoiant junginį iš 91 Pavyzdžio bazinėmis sąlygomis gaunamas piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino]-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 596,6 (M+H).

30

97 Pavyzdys

Hidrolizuoiant junginį iš 92 Pavyzdžio bazinėmis
sąlygomis gaunamas piridin-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-
5 [4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino] -5-(2-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS:
598,4 (M+H).

98 Pavyzdys

10 Hidrolizuoiant junginį iš 93 Pavyzdžio bazinėmis
sąlygomis gaunamas 2-fluorfenilkarbamino rūgšties 2-[6-
[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino] -5-(2-
metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS:
15 615,4 (M+H).

99 Pavyzdys

Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[6-(2-
20 hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-il] -
4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-
benzolsulfonamido gaunamas 2-fluorfenilkarbamino
rūgšties 2-[6-[4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-
etoksi)-fenilsulfonilamino] -5-(2-metoksifenoksi)-
25 pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 728,5 (M+H).

Pradinės medžiagos sintetinamos veikiant 2-(2-metoksi-
fenoksi)-1-morfolin-4-il)-etaną chlorsulfonine rūgštimi
ir pastarąją veikiant aminu iš 89c Pavyzdžio analogišku
30 būdu.
MS: 591 (M+H).

100 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[6-(2-hidroksi-
5 etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-il] -4-metoksi-
3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-benzolsulfonamido
gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-
metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-
fenilsulfonilamino] -5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-
10 iloksi]-etilo esteris. MS: 709,2 (M+H).

101 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-
15 piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[6-(2-hidroksi-
etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-il] -4-metoksi-
3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-benzolsulfonamido
gaunamas piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-
metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-
20 fenilsulfonilamino] -5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-
iloksi]-etilo esteris. MS: 711,4 (M+H).

102 Pavyzdys

25 Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš
pirazinkarboninės rūgšties azido ir N-[6-(2-hidroksi-
etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-il] -4-metoksi-
3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-benzolsulfonamido
gaunamas pirazin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-
30 metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-
fenilsulfonilamino] -5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-
iloksi]-etilo esteris. MS: 712,5 (M+H).

103 Pavyzdys

a) Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-fluorizocianato ir acto rūgšties 2-[4-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-ilaminosulfonil] fenoksi] etilo esterio gaunamas acto rūgšties 2-[4-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(2-fluor-fenilkarbamoiloksi-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil] fenoksi] etilo esteris. MS: 661,6 (M+H).

Pradinių medžiagų gamyba

10

b) Pagal 89c Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 6-[2-(t-butyl-dimetilsilaniloksi)-etoksi]-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)pirimidin-4-ilamino ir sulfonilo chlorido iš 89b Pavyzdžio gaunamas aukščiau paminėtas junginys. MS: 554,3 (M+H).

15

c) Į tirpalą, kuriame yra 9,9 g 4,6-dichlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)pirimidino iš 1e Pavyzdžio ir 400 ml etanolio, leidžiama esant -78°C maždaug 500 ml amoniako. Maišoma 50 valandų kambario temperatūroje ir nugarinamas tirpiklis. Liekana paskirstoma tarp etilo acetato ir vandens, organinė fazė džiovinama ir tirpiklis nudistiliuojamas rotaciniu garintuvu. Gaunama 8,53 g 6-chlor-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)pirimidino-4-ilamino. Geltoni kristalai. MS: 285 (M).

20

25

d) 8,53 g aukščiau aprašyto junginio sudedama į tirpalą, sudarytą iš 0,82 g natrio ir 100 ml etilenglikolio, esant 50°C. Tirpalas šildomas 20 valandų 100°C, po to paskirstomas tarp pusiau sotaus amonio chlorido tirpalo ir metileno chlorido. Gaunama 8,3 g 2-[6-amino-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-4-pirimidin-4-iloksi]-1-etanolio (kieta medžiaga), kuris be papildomo valymo silillinamas. Aukščiau aprašytas junginys (8,3 g) tirpinamas 300 ml metileno chlorido,

30

35

sumaišomas su 8,15 g dimetilaminopiridino ir poto kambario temperatūroje su 1),05 g t-butildimetilchlorsilanu. Reakcijos mišinys maišomas 5 valandas kambario temperatūroje. Po to filtruojamas, 5 tirpalas koncentruojamas, liekana paskirstoma tarp pusiau sotaus amonio chlorido tirpalo ir etilo acetato. Organinė fazė apdorojama ir po kristalizacijos iš metileno chloridi /heksano gaunama 7 g 6-[2-[tret-butyl-dimetil-silaniloksi)-etoksi]-5-(2-chlor-5- 10 metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-ilaminas. MS: 410 (M+CH₃).

104 Pavyzdys

Hidrolizuojant junginį iš 103a Pavyzdžio bazinėmis 15 sąlygomis gaunamas 2-fluorfenilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris.

105 Pavyzdys

20

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš acto rūgšties 2-[4-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-ilaminosulfonil] fenoksi] etilo esterio ir 2-piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas 25 acto rūgšties 2-[4-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(2-piridin-2-ilkarbamoiloksi-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil] fenoksi] etilo esteris. MS: 674,5 (M+H).

106 Pavyzdys

30

Hidrolizuojant junginį iš 105 Pavyzdžio bazinėmis sąlygomis gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[4-(2-hidroksi-etoksi)- 35 fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 632,4 (M+H).

107 Pavyzdys

a) Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[5-(2-
5 chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-
pirimidin-4-il]-4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-
etoksi)-benzolsulfonamido
ir 2-fluorizocianato gaunamas 2-fluorfenilkarbamino
rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-[4-metoksi-
10 3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino]-
pirimidin-4-iloksi]etilo esteris. MS 762,5 (M+H).

b) Pagal 89c Pavyzdyje aprašytą metodiką iš sulfonilo
chlorido (99 Pavyzdys) ir 6-[2-(t-butyl-
15 dimetilsilaniloksi)etoksi]-5-(2-chlor-5-
metoksifenoksi)pirimidin-4-ilamino gaunamas aukščiau
minimas junginys. MS: 525 (M-SO₂Cl).

108 Pavyzdys

20

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[5-(2-
chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-
pirimidin-4-il]-4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-
etoksi)-benzolsulfonamido
25 ir 2-piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas piridin-
2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-
6-[4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-
fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi]etilo esteris.
MS 745,5 (M+H).

30

109 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[5-(2-
chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-

pirimidin-4-il]-4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-benzolsulfonamido
ir 4-piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-[4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.
MS 745,6 (M+H).

110 Pavyzdys

10

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-il]-4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-benzolsulfonamido
ir pirazinkarboninės rūgšties azido gaunamas pirazin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-[4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.
MS 746,4 (M+H).

20

111 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš fenilizocianato ir N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-il]-4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-benzolsulfonamido gaunamas fenilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-[4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi] etilo esteris. MS 710,5 (M+H).

30

Pradinių medžiagų gamyba

b) Pagal 89c Pavyzdyje aprašytą metodiką iš sulfonilo chlorido iš 99 Pavyzdžio ir 6-[2-(t-butil-dimetilsilaniloksi)-etoksi]-5-(3-metoksi-

35

fenoksi)pirimidin-4-ilamino gaunamas aukščiau paminėtas junginys.

- 5 c) Aminas, panaudotas b), gaunamas iš 4,6-dichlor-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidino (aprašyta EP 526708) pagal 103c ir d Pavyzdyje aprašytą metodiką.

112 Pavyzdys

- 10 a) Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-fluorizocianato ir 5-[N-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-il]-aminosulfonil]-2-metoksi-fenoksiacto rūgšties etilo esterio gaunamas [5-[5-(2-chlor-5-metoksifenok
15 fluorfenilkarbamoiloksi)-etoksi]-pirimidin-4-il-sulfamoil]-2-metoksi-fenoksi]acto rūgšties etilo esteris. MS: 621 (M-SO₂Cl).

- 20 b) Pagal 89c Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 6-[2-(t-butil-dimetilsilaniloksi)-etoksi]-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)pirimidin-4-ilamino ir (2-metoksi-5-chlorosulfonil)-fenoksi acto rūgšties etilo esterio (gamyba aprašyta EP 526708) gaunamas aukščiau minimas junginys.

25

113 Pavyzdys

- Hidrolizuojant junginį iš 112a Pavyzdžio bazinėmis sąlygomis gaunamas [5-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-6-
30 [2-(2-fluorfenilkarbamoiloksi)-etoksi]-pirimidin-4-il-sulfamoil]-2-metoksi-fenoksi]acto rūgštis. MS: 693,4 (M+H).

114 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[5-(2-chlor-5-
5 metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-il] -
4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-benzolsulfonamido
gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-
5-metoksifenoksi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-
fenilsulfonilamino] -pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.
10 MS 715,3 (M+H).

Pradinių medžiagų gamyba

b) Pagal 89c Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 6-[2-(t-
15 butil-dimetilsilaniloksi)-etoksi] -5-(2-chlor-5-metoksi-
fenoksi)pirimidin-4-ilamino ir 4-(2-morfolin-4-il-2-
okso-etoksi)-benzolsulfonilo chlorido gaunamas aukščiau
paminėtas junginys. MS: 495 (M-SO₂Cl).

20 c) Aukščiau paminėtas sulfonilo chloridas gaunamas
pagal 89b iš 4-(fenoksiacetil)-morfolino ir
chlorsulfoninės rūgšties.

115 Pavyzdys

25 Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[5-(2-chlor-
5-metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-
il] -4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-benzolsulfonamido
ir pirazinkarboninės rūgšties azido gaunamas pirazin-
30 2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksifenoksi)-
6-[4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-
fenilsulfonilamino] -pirimidin-4-iloksi] etilo esteris.
MS: 716,4 (M+H).

116 Pavyzdys

- a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[5-(2-
5 metoksifenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-il] -
4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-benzolsulfonamido
gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-
metoksifenoksi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-
fenilsulfonilamino] -pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris.
10 MS: 681,3 (M+H).

Pradinių medžiagų gamyba

- b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c
15 Pavyzdyje aprašytą metodiką. Naudojamas 114 Pavyzdyje
aprašytas sulfonilo chloridas.

117 Pavyzdys

- 20 Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš
piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[6-(2-hidroksi-
etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-il] -4-(2-
morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-benzolsulfonamido gaunamas
piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-
25 fenoksi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-
fenilsulfonilamino] -pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris.
MS: 681,5 (M+H).

118 Pavyzdys

30

- a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[6-(2-hidroksi-
etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-il] -4-(3-
morfolin-4-il-3-okso-propil)-benzolsulfonamido gaunamas
35 piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksifenoksi)-

6-[4-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-
fenilsulfonilamino] -pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris.
MS: 679,4 (M+H).

5 Pradinių medžiagų gamyba

b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c
Pavyzdyje aprašytą metodiką. Kaip sulfonilo chloridas
naudojamas 4-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-
10 benzolsulfonilo chloridas. MS: 558 (M).

c) Aukščiau paminėtas sulfonilo chloridas gaunamas
pagal 89b Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-(1-okso-3-
fenilpropil)-morfolino ir chlorsulfoninės rūgšties. MS:
15 317 (M+H).

119 Pavyzdys

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
20 piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[5-(2-chlor-5-
metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-il] -
4-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-benzolsulfonamido
gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-
5-metoksi-fenoksi)-6-[4-(3-morfolin-4-il-3-okso-
25 propil)-fenilsulfonilamino] -pirimidin-4-iloksi] -etilo
esteris. MS: 713,6 (M+H).

Pradinių medžiagų gamyba

b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c
Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 6-[2-tret-butyl-dimetil-
silaniloksi)-etoksi] -5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-ilamino ir sulfonilo chlorido iš 118
Pavyzdžio. MS: 557 (M-Cl).

120 Pavyzdys

- a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[6-(2-hidroksi-
5 etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-il] -4-metoksi-
3-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-benzolsulfonamido
gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4--
metoksi-3-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-5-(2-
metoksifenoksi)-fenilsulfonilamino] -pirimidin-4-
10 iloksi] -etilo esteris. MS: 709,5 (M+H).

Pradinių medžiagų gamyba

- b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c
15 Pavyzdyje aprašytą metodiką pradiniu junginiu naudojant
4-metoksi-3-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-
benzolsulfonilo chloridą. MS: 524 (M-SO₂).
- c) Aukščiau paminėtas sulfochloridas gaunamas pagal 89b
20 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 3-(2-metoksifenil)-1-
morfolin-4-ilpropanono ir chlorsulfoninės rūgšties.

121 Pavyzdys

- 25 a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[5-(2-chlor-5-
metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-il] -
4-metoksi-3-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-
benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-ilkarbamino
30 rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[4--
metoksi-3-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-
fenilsulfonilamino] -pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris.
MS: 743,4 (M+H).

Pradinių medžiagų gamyba

- b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c Pavyzdyje aprašytą metodiką pradiniais junginiais naudojant 6-[2-tret-butyl-dimetil-silaniloksi)-etoksi]-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-ilamino ir sulfochloridą iš 120b Pavyzdžio. MS: 623,6 (M+H).

122 Pavyzdys

10

- Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-il]-4-metoksi-3-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-benzolsulfonamido ir pirazinkarboninės rūgšties azido gaunamas pirazin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[4--metoksi-3-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 744,5 (M+H).

20

123 Pavyzdys

- a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-il]-4-metoksi-3-(3-piperidin-1-il-3-okso-propil)-benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[[5-(2-metoksifenoksi)-6-[4--metoksi-3-(3-piperidin-1-il-3-okso-propil)-fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 707,5 (M+H).

30

Pradinių medžiagų gamyba

- b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c Pavyzdyje aprašytą metodiką pradiniu junginiu naudojant

35

4-metoksi-3-(3-okso-3-piperidin-1-il-propil)-
benzolsulfonilo chloridą. MS: 524 (M-SO₂).

- c) Aukščiau paminėtas sulfochloridas gaunamas pagal 89b
5 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 3-(2-metoksifenil)-1-
piperidin-1-il-propanono ir chlorsulfoninės rūgšties.
MS: 345.

124 Pavyzdys

10

- a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[6-(2-hidroksi-
etoksi)-5-(2-metoksifenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-il]-4-
metoksi-3-(3-piperidin-1-il-3-okso-propil)-
15 benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-ilkarbamino
rūgšties 2-[5-(2-metoksifenoksi)-6-[4--metoksi-3-(3-
piperidin-1-il-3-okso-propil)-fenilsulfonilamino]-2,2'-
bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 785,5 (M+H).

20 Pradinių medžiagų gamyba

- b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c
Pavyzdyje aprašytą metodiką pradiniu junginiu naudojant
sulfonilo chloridą iš 123b Pavyzdžio ir 6-[2-tret-
25 butil-dimetil-silanoloksi)-etoksi]-5-(2-metoksi-
fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-ilaminą. MS: 665,5 (M+H).

- c) Aukščiau paminėtą pradinį junginį gauna pagal 103c
ir d Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4,6-dichlor-5-(2-
30 metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidino. MS: 454 (M-CH₃).

125 Pavyzdys

- a) Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
35 fluorizocianato ir N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-

metoksifenoksi)-pirimidin-4-il]-4-metoksi-3-(2-okso-2-piperidin-1-il-etoksi)-benzolsulfonamido gaunamas 2-fluorfenilkarbamino rūgšties 2-[6-[4--metoksi-3-(2-okso-2-piperidin-1-il-etoksi)-fenilsulfonilamino]-5-(2-metoksifenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 726,6 (M+H).

Pradinių medžiagų gamyba

- 10 b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c Pavyzdyje aprašytą metodiką pradiniu junginiu naudojant 4-metoksi-3-(2-okso-2-piperidin-1-il-etoksi)-benzolsulfonilo chloridą. MS: 524 (M-SO₂).
- 15 c) Aukščiau paminėtas sulfonilo chloridas gaunamas pagal 89b Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-(2-metoksifenoksi)-1-piperidin-1-il etanono.

126 Pavyzdys

20

- a) Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir N-[6-(2-hidroksietoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il]-4-metoksi-2-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4--metoksi-2-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-fenilsulfonilamino]-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 709,4 (M+H).

30 Pradinių medžiagų gamyba

- b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c Pavyzdyje aprašytą metodiką pradiniu junginiu naudojant 4-metoksi-2-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-benzolsulfonamidą. MS: 524 (M-SO₂).
- 35

c) Aukščiau paminėtas sulfochloridas gaunamas pagal 89b Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 3-(3-metoksi-fenil)-1-morfolin-4-il-propanono ir chlorsulfono rūgšties.

5

127 Pavyzdys

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-(2-brometoksi)-N-
10 [6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-4-pirimidinil]-benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-(2-brom-etoksi)-fenilsulfonilamino]-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 660,3 (M+H).

15

Pradinių medžiagų gamyba

b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c Pavyzdyje aprašytą metodiką pradiniu junginiu naudojant
20 4-(2-brom-etoksi)-benzolsulfonilo chloridą. MS: 475 (M-SO₂).

128 Pavyzdys

25 a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir acto rūgšties 3-[4-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil]-fenoksi]-propilo esterio gaunamas acto rūgšties 3-[4-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(2-piridin-2-ilkarbamoiloksi-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil]-fenoksi]-propilo esteris. MS: 654,5 (M+H).

30

Pradinių medžiagų gamyba

b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c
Pavyzdyje aprašytą metodiką sulfonilo chloridu
5 naudojant acto rūgšties 3-(4-chlorsulfonil-fenoksi)-
propilo esterį. MS: 534 (M+H).

c) Aukščiau paminėtas sulfochloridas gaunamas pagal 89b
Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 3-fenoksi-1-
10 propanolacetato ir chlorsulfono rūgšties.

129 Pavyzdys

Hidrolizuoiant junginį iš 128a Pavyzdžio bazinėmis
15 sąlygomis gaunamas piridin-2-il-karbamino rūgšties 2-
[6-[4-(3-hidroksi-propoksi)-fenilsulfonylamino] -5-(2-
metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris. MS:
612,4 (M+H).

20 130 Pavyzdys

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[6-(2-
hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il] -
4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etil) -
25 benzolsulfonamido ir 2-piridilkarboninės rūgšties
azido gaunamas piridin-2-il-karbamino rūgšties 2-[6-[4--
metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etil) -
fenilsulfonilamino] -5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-
iloksi] -etilo esteris. MS: 695,6 (M+H).

30

Pradinių medžiagų gamyba

b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 89c
Pavyzdyje aprašytą metodiką pradiniu junginiu naudojant

4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etil)-
benzolsulfonilchloridą. MS: 510 (M-SO₂).

- c) Aukščiau paminėtas sulfochloridas gaunamas pagal 89b
5 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-(2-metoksi-fenil)-1-
(morfolin-4-il)-etanono ir chlorsulfono rūgšties.

131 Pavyzdys

- 10 a) Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tert-
butil-N-[6-(2-amino-etoksi)-5-(2-chlor-5-metoksi-
fenoksi)-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido ir
fenilizocianato gaunamas 4-tert-butil-N-[5-(2-chlor-5-
metoksi-fenoksi)-6-[2-(3-fenil-ureido)-etoksi)-
15 pirimidin-4-il]-benzolsulfonamidas. MS: 526 (M-SO₂Cl).

Pradinių medžiagų gamyba

- b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 1h
20 Pavyzdyje aprašytą metodiką, naudojant vietoj
etilenglikolio etanolaminą ir junginį iš 20b Pavyzdžio.
MS: 510 (M-SO₂Cl).

132 Pavyzdys

- 25 Pagal 1a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tert-butil-
N-[6-(2-amino-etoksi)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido ir 2-fluorizocianato
gaunamas 4-tert-butil-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
30 6-[2-(3-(2-fluorfenil)-ureido)-etoksi)-pirimidin-4-il]-
benzolsulfonamidas. MS: 544 (M-SO₂Cl).

133 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butil-N-[6-
5 (2-amino-etoksi)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas 4-tret-
butil-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(3-piridin-
2-il-ureido)-etoksi)-pirimidin-4-il]-
benzolsulfonamidas. MS: 627,4 (M+H).

10

134 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butil-N-[6-
15 (2-amino-etoksi)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas 4-tret-
butil-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(3-piridin-
4-il-ureido)-etoksi)-pirimidin-4-il]-
benzolsulfonamidas. MS: 627,5 (M+H).

20

135 Pavyzdys

Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 3-
piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-tret-butil-N-[6-
25 (2-amino-etoksi)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas 4-tret-
butil-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(3-piridin-
3-il-ureido)-etoksi)-pirimidin-4-il]-
benzolsulfonamidas. MS: 407 (M-SO₂-C₆H₄N₂O).

30

136 Pavyzdys

Pagal 38 Pavyzdyje aprašytą metodiką oksiduojujant
junginį iš 135 Pavyzdžio, gaunamas 4-tret-butil-N-
35 [5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-(3-(1-oksi-piridin-

4-il)ureido]-etoksi)-pirimidin-4-il]-
benzolsulfonamidas.

137 Pavyzdys

5

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tret-butyl-N-[6-(2-amino-etoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido ir 2-piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas 4-tert-butyl-N-[5-(2-metoksi-fenoksi)-2-metil-6-[2-(3-piridin-2-il-ureido)-etoksi]-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamidas. MS: 607,4 (M+H).

15

Pradinių medžiagų gamyba

b) Aukščiau paminėtas junginys gaunamas pagal 1h Pavyzdyje aprašytą metodiką, naudojant vietoj etilenglikolio etanolaminą ir 4-tert-butyl-N-[6-chlor-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamidą, kurio sintezė aprašyta EP 510526. MS: 487,5 (M+H).

138 Pavyzdys

25 110 mg N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(3,5-dimetoksifenoksi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamido tirpinama 3 ml sauso THF, po to pridedama 3 ml 2M COCl₂ tirpalo toluole. Paliekama reaguoti 2 dienas kambario temperatūroje. Po to tirpiklis ir reagentų perteklius nudistiliuojami. Liekana tirpinama 30 2 ml absoliutaus dioksano ir pridedama 250 mg 2-hidroksimetilpiridino. Tirpalas laikomas 2 valandas esant 70°C. Lakūs komponentai nudistiliuojami. Liekaną gryninama chromatografiniu būdu per silikagelį, 35 eliuentas - etilo acetatas. Gaunama 70 mg karboninės

rūgštis 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(3,5-dimetoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]etilo esterio piridin-3-ilmetilo esterio. MS: 627,3 ($M+H^+$).

5 139 Pavyzdys

Pagal 138 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 250 mg N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamido gaunama
10 karboninės rūgštis 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-piridin-2-metilo esterio. L.t. 148-150°C (iš etanolio).

140 Pavyzdys

15

Pagal 138 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 250 mg N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamido gaunama
karboninės rūgštis 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
20 pirimidin-4-iloksi]-etilo esterio-piridin-2-metilo esterio. MS: 629,2 ($M-H^-$).

141 Pavyzdys

25

Pagal 138 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 175 mg 4-tret-butil-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido ir 2-hidroksimetil-piridino gaunama karboninės rūgštis
30 2-[6-(4-tret-butil-benzolsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esterio-piridin-2-metilo esteris. IR: 1751 cm^{-1} (esterinė C=O).

142 Pavyzdys

Pagal 138 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 125 mg 4-tret-butyl-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamido
5 ir 3-hidroksimetil-furano gaunama karboninės rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi] -etilo esterio-furan-3-ilmetilo esteris. MS: 620 (M+H⁺).

10

143 Pavyzdys

I tirpalą, sudarytą iš 0,1 g 4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-2-metil-pirimidin-4-il] -benzolsulfonamido (EP-A 0526708) ir 1
15 ml dichlormetano pridedama 0,3 ml 20% fosgeno tirpalo toluole. Reakcijos mišinys maišomas 30 minučių esant 20°C ir koncentruojamas. Liekana tirpinam 5 ml toluolo ir maišoma su 0,183 ml 3-hidroksimetilpiridino ir
20 koncentruojama. Liekana paskirstoma tarp chloroformo ir vandens, organinė fazė džiovinama ir koncentruojama. Po chromatografijos per silikagelį (eliuentas - dichlormetanas-etilo acetatas 8:2) ir kristalinimo iš etanolio gaunama 43 mg karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-4-iloksi] -etilo esterio-piridin-3-ilmetilo esteris. L.t. 118-119°C. MS: M=657.

144 Pavyzdys

30

Pagal 143 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-2-metil-pirimidin-4-il] -benzolsulfonamido ir 2-hidroksimetil-piridino gaunama karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-

35

metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo
esterio-piridin-2-ilmetilo esteris. L.t. 122°C. MS:
657.

5 145 Pavyzdys

Pagal 143 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tret-butil-
N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-
2-metil-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido ir 4-
10 hidroksimetil-piridino gaunama karboninės rūgšties 2-
[6-(4-tret-butil-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-
metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo
esterio-pirimidin-4-ilmetilo esteris. Putos, MS: 657.

15 146 Pavyzdys

Pagal 138 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tret-butil-
N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-
2,2'-bipirimidin-4-il]-benzolsulfonamido ir 3-
20 hidroksimetil-piridino gaunama karboninės rūgšties 2-
[6-(4-tret-butil-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-
fenilsulfanil)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo
esterio-piridin-3-ilmetilo esteris.

25 147 Pavyzdys

Pagal 138 Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-tret-butil-
N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-2-
metil-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido ir 3-
30 hidroksimetil-piridino gaunama karboninės rūgšties 2-
[6-(4-tret-butil-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-
fenilsulfanil)-2-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo
esterio-piridin-3-ilmetilo esteris.

148 Pavyzdys

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[2-(2-benziloksi-etil)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-
5 hidroksi-etoksi)-pirimidin-4-il] -1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 2-piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-2-(2-benziloksi-etil)] -5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-
10 4-iloksi]-etilo esteris.

b) Aukščiau minimą junginį sintetina pagal 1d ir e bei 2b, c ir d Pavyzdžiuose aprašytas metodikas, pakeičiant 1d Pavyzdyje formamidinacetatą 2-benziloksietilamidino
15 hidrochloridu.

149 Pavyzdys

a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-
20 pirimidin-4-il] -3-izopropil-4-metoksi-benzolsulfonamido ir 2-piridilkarboninės rūgšties azido gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(3-izopropil-4-metoksi-fenil-sulfonilamino)-
25 pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 191-193°C.

b) Aukščiau minimą junginį sintetina pagal 1e Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4-metoksi- 3-izopropil-fenil-sulfonamido kalio druskos pagal 1g Pavyzdyje aprašytą
30 metodiką ir po to atliekant glikolizę pagal 1g Pavyzdyje aprašytą metodiką. L.t. 167-168°C.

150 Pavyzdys

- a) Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-hidroksi-etoksi)-2-(3-metoksi-propil)-pirimidin-4-il]-1,3-benzodioksol-5-sulfonamido ir 2-piridilkarboninės rūgšties azido
- 5 gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(3-metoksi-propil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 163-164°C.
- 10 b) Aukščiau minimą junginį sintetina pagal 10 b ir g Pavyzdyje aprašytą metodiką, naudojant 10b Pavyzdyje vietoje metoksipropionitrilo metoksibutironitrilą. L.t. 137°C.

15 151 Pavyzdys

- Pagal 2a Pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2-piridilkarboninės rūgšties azido ir 4-dimetilamino-N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-
- 20 morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-benzolsulfonamido gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-dimetilamino-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 664,4 (M-H).

- 25 Aukščiau minimą junginį sintetina pagal 72 b Pavyzdyje aprašytą metodiką, naudojant kaip komponentą 4-dimetilamino-benzolsulfonamido kalio druską.

30 152 Pavyzdys

Pagal 1 Pavyzdyje aprašytą metodiką sintetinami tokie junginiai:

- Furan-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 604,9 ($M+H^+$),
- 5 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 171-172°C (iš etanolio). MS: 604,9 ($M+H^+$),
- 10 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(4-metoksi-fenil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 135°C (skyla),
- 15 Furan-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(4-metoksi-fenil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 711,2 ($M+H^+$),
- 20 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 155°C (iš etanolio),
- 25 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-(3-metoksi-fenil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 199-200°C,
- 30 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 199-200°C,

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-(4-metoksi-fenil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 168°C,

5

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2-metoksi-etoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 188°C,

10

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 219-220°C,

15

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-(3-metoksi-fenil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 178-179°C (iš etanolio),

20

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 748,4 (M+H⁺),

25

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[4-metilsulfanil-3-(morfolin-4-ilkarbonil)-fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 203°C (skyla),

30

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenil-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 168-169°C (iš etanolio),

35

- Piridin-2-ilkarbamino rūgšties (RS) 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2,3-dimetoksi-propoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 173-174°C (iš etanolio),
- 5 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2-metilsulfanil-etoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 158-159°C (iš etanolio),
- 10 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenil-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 690,2 ($M+H^+$),
- 15 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-2-(3-metoksi-fenil)-6-(4-metilsulfanil-3-morfolin-4-ilkarbonil-fenil-sulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 801,4 [$(M-H^+)$],
- 20 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties (RS) 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2-metil-sulfinil-etoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 183°C (iš etanolio),
- 25 Tiofen-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2-metoksi-etoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 695,2 ($M+H^+$),
- 30 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butylfenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metil-sulfanil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 211-212°C (iš etanolio),

Tiofen-3-ilkarbamino rūgšties (RS) 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2-metil-sulfinil-etoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 727,3 ($M+H^+$),

5

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-metoksi-5-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. L.t. 188-189°C (iš etanolio),

10

Tiofen-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 677,3 ($M+H^+$),

15

Tiofen-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris. MS: 675,3 [($M-H^-$)],

20

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(3,5-dimetoksi-fenoksi)-2-fenil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

25

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-(2-metoksi-fenil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 157°C (skyla),

30

Tiofen-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-(2-metoksi-fenil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, MS: 693,1 [($M+H^+$)],

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)-6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 185-186°C (iš etanolio),

5

Pirimidin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, MS: 615,2 [(M-H⁺)],

10

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-fenilsulfonilamino-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 190°C (iš etanolio),

15

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(4-metil-fenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 194°C (iš etanolio),

20

Tiofen-3-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(4-metoksifenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, MS: 649,4 [(M-H⁺)],

25

Pirimidin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, MS: 671,4 [(M-H⁺)],

30

Furan-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(4-metoksifenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, MS: 635,4 [(M+H⁺)],

35

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-izobutil-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 176-177°C,

Pirazin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(4-metoksi-fenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 182-183°C,

5

Furan-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, MS: 659,5 [(M-H⁻)],

10

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties (S) 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-ilmetoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 178°C (iš etanolio),

15

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-metoksi-3-morfolin-4-ilkarbonil-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-(2-metoksifenil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 147°C (skyla),

20

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-piperidin-1-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 214-215°C,

25

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-tiomorfolin-4-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 210°C,

30

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-il-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-prop-2-iniloksi-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 177-178°C,

35

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-
5-il-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-pirolidin-
2-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 236°C
5 (skyla),

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-
5-il-sulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-azepan-1-
il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 201-202°C.
10

153 Pavyzdys

I tirpalą, sudarytą iš 125 mg N-[6-(2-hidroksi-etoksi)-
2-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-il]-4-
15 izobutil-benzolsulfonamido ir 2 ml dichlormetano,
sulašinama 3 ml 1,9 moliarinio fosgeno tirpalo toluole.
Reakcijos mišinys laikomas 1 valandą kambario
temperatūroje - susidaro chlorformiatas. Reagentų
perteklius nudistiliuojamas ir liekana tirpinam 5 ml
20 tertahidrofurano. Po to stipriai maišant pridedama 2 ml
25%-inio amonio hidroksido tirpalo. Po 15 minučių
kambario temperatūroje išskiriamas susidaręs
karbamatas. Gaunama 100 mg karbamilo rūgšties 2-[6-(4-
izobutil-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-
25 2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 138-
140°C (iš dietilo eterio).

154 Pavyzdys

30 Pagal 153 Pavyzdyje aprašytą metodiką sintetinami tokie
junginiai:

Morfolin-4-karboninės rūgšties 2-[6-(4-izobutil-
fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-

bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 178-179°C
(iš dietilo eterio),

5 Imidazol-1-karboninės rūgšties 2-[6-(4-izobutil-
fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-
bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 153°C
(skyla),

10 Imidazol-2-karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-
metilsulfonil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, MS:
646,4 ($M+H^+$),

15 Piridin-2-karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-
metilsulfonil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, MS:
672,2 ($M+H^+$),

20 (S)-2-[2-[6-(1,3-benzodioksol-5-sulfonilamino)-5-(2-
metoksi-fenoksi)-2-fenilpirimidin-4-iloksi]-
etoksikarbonilamino]-3-fenil-propioninės rūgšties tret-
butilo esteris, MS: 785,4 ($M+H^+$),

25 (S)-2-[2-[6-(1,3-benzodioksol-5-sulfonilamino)-5-(2-
metoksi-fenoksi)-2-fenilpirimidin-4-iloksi]-
etoksikarbonilamino]-3-fenil-propioninės rūgšties etilo
esteris, MS: 757 ($M+H^+$),

30 Tiazol-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-
6-(4-metoksi-fenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-
iloksi]-etilo esteris, MS: 650,3 [$(M-H^-)$].

155 Pavyzdys

Pagal 138 Pavyzdyje aprašytą metodiką sintetinami tokie junginiai:

5

Karboninės rūgšties 1,3-benzodioksol-5-ilmetilo esterio 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi] - etilo esteris, L.t. 154-155°C (iš etanolio),

- 10 Karboninės rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-2-(2-metoksi-fenil)-pirimidin-4-iloksi] - etilo esteris, MS: 692,4 ($M+H^+$),

- 15 Karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi] - etilo esterio piridin-3-ilmetilo esteris esteris, MS: 692,4 [$(M-H^-)$],

- 20 Karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi] - etilo esterio furan-2-ilmetilo esteris, MS: 674,4 [$(M-H^-)$],

- 25 Karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi] - etilo esterio furan-3-ilmetilo esteris, MS: 674,4 [$(M-H^-)$].

156 Pavyzdys

30

- Hidrolizuojant kalio šarmu [S] -2-[2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-fenilpirimidin-4-iloksi] -etoksikarbonilamino] -3-fenilpropiono rūgšties etilo esterį gaunama [S] -2-[2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-
- 35

fenoksi)-2-fenilpirimidin-4-iloksi]-
etoksikarbonilamino]-3-fenilpropiono rūgštis. Balta
kieta medžiaga. MS: 729,3 ($M+H^+$).

5 157 Pavyzdys

Iš piridin-2-ilkarbamino rūgšties (S)-2-[6-(1,3-
benzodioksol-5-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-
fenoksi)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-ilmetoksi)-
10 pirimidin-4-iloksi]-etilo esterio veikiant 1N druskos
rūgštimi dioksane 1 valandą esant 80°C temperatūrai,
gaunamas piridin-2-ilkarbamino rūgšties (R)-2-[6-(1,3-
benzodioksol-5-sulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-
fenoksi)-2-(2,3-dihidroksi-propoksi)-6-(2-hidroksi-
15 etoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris, L.t. 142-
143°C (iš etanolio).

A Pavyzdys

20 Tabletės, į kurių sudėtį įeina žemiau pateiktos
sudėtinės dalys, gali būti pagamintos žinomais būdais:

<u>Sudėtinė dalis</u>	Kiekis vienoje tabletėje
Junginys, kurio formulė I	10,0 - 100,0 mg
Laktozė	125,0 mg
Kukurūzų krakmolas	75,0 mg
Talkas	4,0 mg
Magnio stearatas	1,0 mg

B Pavyzdys

25

Kapsulės, į kurių sudėtį įeina žemiau pateiktos
sudėtinės dalys, gali būti pagamintos žinomais būdais:

<u>Sudėtinė dalis</u>	Kiekis vienoje tabletėje
Junginys, kurio formulė I	25,0 mg
Laktozė	150,0 mg
Kukurūzų krakmolas	20,0 mg
Talkas	5,0 mg

C Pavyzdys

- 5 Injekciniai tirpalai, kurie gali būti tokios sudėties:

Junginys, kurio formulė I	3,0 mg
Želatina	150,0 mg
Fenolis	4,7 mg
Vanduo injekcijoms	iki 1,0 ml

B Pavyzdys

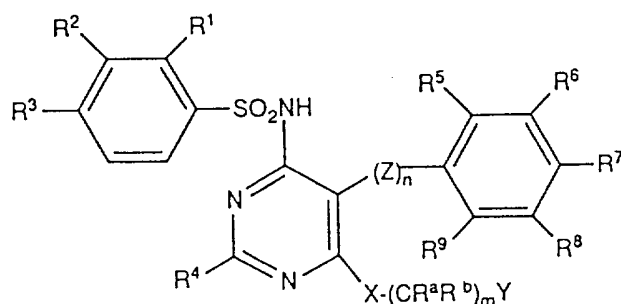
- 10 Tirpale, sudarytame iš 3,5 ml migliolio 812 ir 0,08 g
benzilo alkoholio, suspenduojama 500 mg junginio, kurio
formulė I. Ši suspensija supilama į indą su dozavimo
vožtuvu. Per vožtuvą į indą suleidžiama 5,0 g freono
12. Purtant freonas ištirpinamas migliolio-benzilo
15 alkoholio mišinyje. Tokiame purškimui pritaikytame inde
yra maždaug 100 dozių, kurios gali būti atskirai
skiriamos.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai, turintys tokią formulę:

5

10



I

kai

R^1 - R^3 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis,
 15 žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi-, žemesnysis
 alkiltio-, žemesnysis alkenilradikalas, halogenas,
 trifluormetilas, hidroksi žemesnysis alkoksi-,
 halogenintas žemesnysis alkoksi-, žemesnysis
 cikloalkilas, žemesnysis hidroksialkilas, žemesnysis
 20 aminoalkilas, žemesnysis aminoalkoksiradikalas,
 žemesnysis alkanoilaminoalkilas, žemesnysis
 karboksikoksiradikalas, žemesnysis karboksialkilas,
 žemesnysis alkoksikarbonil žemesnysis alkilas,
 žemesnysis alkoksikarbonil žemesnysis alkoksiradikalas,
 25 alkanoiloksi žemesnysis alkilas, alkoksikarbonilas,
 karboksi, amino, mono- arba di- (žemesnysis
 alkil)aminas arba liekana $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}O-$ arba
 $(R^c, R^d)N-C(O)(CH_2)_{0-4}$;

30 R^2 - R^3 kartu sudaro butadienilą, metilendioksi,
 etilendioksi arba izopropilendioksi;

R^4 vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesnysis
 cikloalkilas, trifluormetilas, žemesnysis alkoksi-,
 35 žemesnysis alkiniloksiradikalas, žemesnysis alkiltio-,

- žemesnysis alkiltio- žemesnysis alkilas, žemesnysis
alkiltio- žemesnysis alkoksiradikalas, žemesnysis
hidroksialkilas, žemesnysis hidroksialkoksiradikalas,
žemesnysis dihidroksialkoksiradikalas, žemesnysis
5 alkoksi- žemesnysis alkilas, žemesnysis hidroksialkoksi-
žemesnysis alkilas, di(žemesnysis alkoksi-)
alkoksiradikalas, žemesnysis hidroksialkoksi-
žemesnysis alkoksiradikalas, žemesnysis
alkilsulfinilas, žemesnysis alkilsulfinil žemesnysis
10 alkoksiradikalas, 2-metoksi-3-hidroksipropoksi, 2-
hidroksi-3-fenilpropilas, žemesnysis aminoalkilas,
žemesnysis aminoalkilas žemesnysis alkilas, di-
žemesnysis aminoalkilas žemesnysis alkilas, aminos,
žemesnysis alkilaminas, di-žemesnysis alkilaminas,
15 arilaminas, arilas, ariltio, ariloksi, aril žemesnysis
alkilas, aril žemesnysis alkoksi žemesnysis alkilas,
aril žemesnysis alkilas žemesnysis alkoksi,
heterociklilas, heterociklil žemesnysis alkilas arba
heterociklilalkoksiradikalas;
20
- R^5 - R^9 nepriklausomai vienas nuo kito vandenilis,
halogenas, žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi-,
žemesnysis alkiltio-, žemesnysis alkilsulfinil- arba
žemesnysis alkilsulfonilradikalas;
25
- R^6 kartu su R^5 ir R^7 sudaro butadienilą, metilendioksi-
, etilendioksi- arba izopropilendioksiradikalą;
30
- R^a ir R^b nepriklausomai vienas nuo kito vandenilis,
žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi- arba žemesnysis
alkiltioradikalas;
35
- R^c ir R^d nepriklausomai vienas nuo kito vandenilis,
žemesnysis alkilas arba arilas; arba R^c ir R^d kartu su
N atomu sudaro 5-7 narių heterociklinį žiedą;

Y yra $-\text{OCO}(\text{O})\text{NR}^{10} \text{ R}^{11}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{10}$ arba $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{10}$;

5 R^{10} yra žemesnysis alkilas, žemesnysis cikloalkilas, hidroksi žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksikarbonil žemesnysis alkilas, žemesnysis alkanoiloksi žemesnysis alkilas, arilas, aril žemesnysis alkilas, arilkarbamoil žemesnysis alkilas, heterociklilas,
10 heterociklil žemesnysis alkilas arba liekana $(\text{R}^{\text{C}}, \text{R}^{\text{d}})\text{N}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}$;

R^{11} yra vandenilis arba liekana R^{10} ;

15 R^{10} ir R^{11} kartu su N atomu sudaro 5-7 narių heterociklinį žiedą;

Z yra $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ arba $-\text{CH}_2$;

20 X yra $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ arba $-\text{NH}$;

n yra 0 arba 1;

m yra 1, 2 arba 3

25 bei jų farmaciniu požiūriu tinkamos druskos.

2. Junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad $n=1$ ir $\text{Y} = -\text{O}-$.

30 3. Junginiai pagal 2 punktą, besiskiriantys tuo, kad $\text{X} = -\text{O}-$.

4. Junginiai pagal 1-3 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^5 yra halogenas, R^8 yra žemesnysis alkilas; R^6 , R^8 ir R^9
35 yra vandenilis.

5. Junginiai pagal 1-4 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^3 yra žemesnysis alkilas, o R^1 ir R^2 yra vandenilis.
- 5 6. Junginiai pagal 1-5 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^4 yra vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi žemesnysis alkilas, žemesnysis alkiltio-, fenilas, žemesnysis alkoksifenilas, fenil-žemesnysis alkoksi žemesnysis alkilas, cikložemesnysis alkilas, 10 pirimidinilas, morfolinas arba tienilas.
7. Junginiai pagal 1-6 punktą, besiskiriantys tuo, kad $Y = -OC(O)NR^{10} R^{11}$.
- 15 8. Junginiai pagal 7 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^{10} yra heterociklilo radikalas, o R^{11} yra vandenilis.
9. Junginiai pagal 8 punktą, besiskiriantys tuo, kad 20 heterociklilo liekana R^{10} yra piridilas.
10. Junginiai pagal 9 punktą, besiskiriantys tuo, kad jie yra:
- 25 Piridin-2-karbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- Piridin-2-karbamilo rūgšties 2-[6-(4-tret-butil-30 fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metoksimetil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- Piridin-2-karbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2-metoksimetil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

Piridin-2-kārbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-
(metoksietil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 5 Piridin-2-kārbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-
metilsulfanil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 10 Piridin-2-kārbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(4-
metoksi-fenil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 15 Piridin-2-kārbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-fenil-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 20 Piridin-2-kārbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(3,5-dimetoksi-fenoksi)-pirimidin-4-
iloksi]-etilo esteris,

- Piridin-2-kārbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
butilfenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 25 1-Oksi-piridin-2-ilkārbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
butilfenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 30 Piridin-2-ilkārbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
butilfenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 35 Piridin-2-ilkārbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
butilfenilsulfonilamino)-2-izopropil-5-(2-metoksi-
fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-propil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 5 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[2-tret-butil-6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 10 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-2-ciklopropil-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-tiofen-2-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 15 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 20 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 25 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butilfenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 30 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-ciklopropil-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(4-metilsulfanil-fenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 5 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(4-vinil-fenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 10 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-brom-5-metoksi-fenoksi)-6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 15 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3,4-dimetoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 20 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(3,4-dimetoksi-fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

Acto rūgšties 2-[4-5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(2-piridin-2-ilkarbamoiloksi-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil]-fenoksi]-etilo esteris,

- 25 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-(2-(hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 30 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-metoksi-3-(2-(morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 35 Acto rūgšties 2-[4-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2-piridin-2-ilkarbamoiloksi-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil]-fenoksi]-etilo esteris,

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-[6-(4-hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

5

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-[6-(4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

10

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-[6-(4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

15

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-[6-(4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

20

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-[6-(4-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

25

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-[6-(4-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

30

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-metoksi-3-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-5-(2-metoksi-fenoksi)-[fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

35

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(4-metoksi-3-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-[fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilô esteris,

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(4-metoksi-fenoksi)-6-(4-metoksi-3-(3-piperidin-1-il-3-okso-propil)-[fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

5

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(4-metoksi-3-(3-piperidin-1-il-3-okso-propil)-[fenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

10

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-metoksi-3-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-fenilsulfonilamino]-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

15 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-(2-brom-etoksi-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

20 Acto rūgšties 3-[4-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(2-piridin-2-ilkarbamoiloksi-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil]-fenoksi]-propilo esteris,

25 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-(3-hidroksi-propoksi)--fenilsulfonilamino]-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-(4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etil)-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

30

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino]-2-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[3-izopropil-4-metoksi-fenilsulfonilamino] - pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 5 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(3-metoksi-propil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 10 Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-dimetilaminofenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris.

11. Junginiai pagal 9 punktą, besiskiriantys tuo, kad jie yra:

- 15 Piridin-3-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-ilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 20 Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 25 Piridin-3-ilkarbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 30 Piridin-3-ilkarbamilo rūgšties 2-[6-(4-tret-butil-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metoksi-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

Piridin-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butil-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi) -
pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,
- 5 1-Oksi-piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi) -pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,
- 3-[2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi) -6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-ilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi] -
10 etoksikarbonilamino] -1-metil-piridinio jodidas,
- N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi) -6-[2-(1-metil-piridin-3-iliokarbamoiloksi) -etoksi] -5-pirimidin-4-il] -1,3-
15 benzodioksol-5-sulfonamidas,
- Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi) -pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,
- 20 4-[2-[6-(4-tret-butylfenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi-pirimidin-4-iloksi) -etoksikarbonilamino] -1-metil-piridinio jodidas,
- 25 Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-2-izopropil-5-(2-metoksi-fenoksi) -pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,
- Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi) -2-propil-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,
- 30 Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[2-tret-butyl-6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi) -
35 pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

- Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-2-ciklopropil-5-(2-metoksi-fenoksi]-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 5 Pirimidin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-tiofen-2-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 10 Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 15 Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(2-tret-butyl-6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 20 Piridin-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(2-tret-butyl-6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 25 Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3,4-dimetoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,
- 30 Acto rūgšties 2-[4-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(2-piridin-4-ilkarbamoiloksi-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil]-fenoksi]-etilo esteris,

Acto rūgšties 2-[4-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(2-piridin-4-ilkarbamoiloksi-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil] - fenoksi] -etilo esteris,

5 Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino] -5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

Piridin-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino] -5-(2-metoksi-fenoksi)-
10 pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-metoksi-3-[2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino] -5-(2-
15 metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino] -pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,
20

Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino] -pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris.

25 12. Junginiai pagal 8 punktą, besiskiriantys tuo, kad jie yra:

1-Metil-pirol-2-karbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

30

Tiofen-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butil-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

Tiofen-3-ilkarbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

- 5 Tiofen-3-ilkarbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-
metoksi-metil-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

- 10 Tiofen-2-ilkarbamilo rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-
metoksi-metil-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

- 15 Tiofen-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-(2-
metoksi-etil)-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

- 20 Pirazin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

Chinolin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-
iloksi] -etilo esteris,

- 25 Furan-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

- 30 Furan-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-morfolin-4-
il-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

- 35 3-Metil-izoksazol-5-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-2-
morfolin-4-il-pirimidin-4-iloksi] -etilo esteris,

3-Metil-izoksazol-5-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-
metoksi-fenoksi)-6-(4-metilsulfanil-
fenilsulfonilamino)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo
5 esteris,

Pirazin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-[4-metoksi-3-[2-
morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino)-5-(2-
metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

10

Pirazin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-
fenoksi)-6-[4-metoksi-3-[2-morfolin-4-il-2-okso-
etoksi)-fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo
esteris,

15

Pirazin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-metoksi-
fenoksi)-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-
fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

20 Pirimidin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[5-(2-chlor-5-
metoksi-fenoksi)-6-[4-(3-morfolin-4-il-3-okso-propil)-
fenilsulfonilamino)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris.

13. Junginiai pagal 7 punktą, besiskiriantys tuo,
25 kad R¹⁰ yra arilas arba žemesnysis cikloalkilas ir
R¹¹ yra vandenilis.

14. Junginiai pagal 13 punktą, besiskiriantys tuo,
kad jie yra:

30 1,3-benzodioksol-5-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
butil-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-
fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

3-Fluorfenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butil-
fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

5 2-Fluorfenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butil-
fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

Fenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butil-
10 fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

4-Chlor-fenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butil-
fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
15 pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

3-Metoksi-fenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butil-
fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

20

3-Fluormetil-fenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
butil-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-
fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

25 2-[2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-
metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-
etoksikarbonilamino]-benzoinės rūgšties metilo esteris,

3-Tolilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
30 fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

2-Metoksi-fenoksikarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-
butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-
35 fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

Acto rūgšties 2-[2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etoksikarbonilamino]-fenilo
5 esteris,

2-Hidroksi-fenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

10

Benzilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

15 Fenilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-
iloksi]-etilo esteris,

(R)-1-Fenil-etilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
20 fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-
iloksi]-etilo esteris,

Cikloheksilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-
fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-
25 iloksi]-etilo esteris,

Acto rūgšties 2-[4-[5-(2-metoksi-fenoksi)-6-(2-
fenilkarbamoiloksi-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil]-
fenoksi]-etilo esteris,

30

Acto rūgšties 2-[4-[6-(2-fluor-fenilkarbamoiloksi)-
etoksi)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil]-
fenoksi]-etilo esteris,

Fenilkarbamino rūgštis 2-[6-(2-hidroksi-etoksi-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

5 2-Fluor-fenilkarbamino rūgštis 2-[6-(2-hidroksi-etoksi-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

10 2-Fluor-fenilkarbamino rūgštis 2-[6-(4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

15 Acto rūgštis 2-[4-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(2-fluorfenilkarbamoiloksi)-etoksi]-pirimidin-4-ilsulfamoil]-fenoksi]-etilo esteris,

20 2-Fluor-fenilkarbaminorūgštis 2-[4-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

25 2-Fluor-fenilkarbaminorūgštis 2-[4-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino]-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

25 Fenilkarbaminorūgštis 2-[6-[4-metoksi-3-(2-morfolin-4-il-2-okso-etoksi)-fenilsulfonilamino]-4-[5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

30 [5-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(2-fluorfenolkarbamoiloksi)-etoksi]-pirimidin-4-ilsulfamoil]-2-metoksi-fenoksi]acto rūgštis etilo esteris,

5-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(2-fluorfenolkarbamoiloksi)-etoksi)-pirimidin-4-ilsulfamoil]-2-metoksi-fenoksi] acto rūgštis,

5 2-Fluor-fenilkarbaminorūgštis 2-[6-[4-metoksi-3-(2-okso-2-piperidin-1-il-etoksi)-fenilsulfonilamino]-5-(2-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris.

15. Junginiai pagal 7 punktą, besiskiriantys tuo,
10 kad jie yra:

Izopropilkarbamino rūgštis 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

15 Etilkarbamino rūgštis 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etoksikarbonilamino]-acto rūgštis etilo esteris,

2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etoksikarbonilamino]-acto
25 rūgštis,

2-Hidroksi-etilkarbamino rūgštis 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

30

Morfolin-4-karboninės rūgštis 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

2-Morfolin-4-il-2-okso-etilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

- 5 2-Okso-2-pirolidin-1-il-etilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

10 Fenilkarbamoilmetilkarbamininės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

15 2-[2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(3-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etoksikarbonilamino]-4-metil-pentano rūgšties etilo esteris.

16. Junginiai pagal 1-6 punktą, besiskiriantys tuo, kad Y = -NHC(O)NR¹⁰R¹¹.

- 20 17. Junginiai pagal 16 punktą:

25 4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(3-fenil-ureido)-etoksi]-pirimidin-4-il] benzolsulfonamidas,

4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-[3-(2-fluor-fenil)-ureido]-etoksi]-pirimidin-4-il] benzolsulfonamidas,

30 4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(3-piridin-2-il-ureido)-etoksi]-pirimidin-4-il] benzolsulfonamidas,

4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(3-
piridin-4-il-ureido] -etoksi] -pirimidin-4-
il] benzolsulfonamidas,

5 4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(3-
piridin-3-il-ureido] -etoksi] -pirimidin-4-
il] benzolsulfonamidas,

10 4-tret-butyl-N-[5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-6-[2-(3-
1-oksi-piridin-4-il] -ureido] -etoksi] -pirimidin-4-
il] benzolsulfonamidas,

15 4-tret-butyl-N-[5-(2-metoksi-fenoksi)-2-metil-6-[2-(3-
piridin-2-il-ureido] -etoksi] -pirimidin-4-
il] benzolsulfonamidas.

18. Junginiai pagal 1-6 punktą, besiskiriantys tuo,
kad Y yra -O-C(O)OR¹⁰.

20 19. Junginiai pagal 18 punktą, besiskiriantys tuo,
kad jie yra:

25 Karboninės rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(3,5-dimetoksi-fenoksi)-pirimidin-4-
iloksi] -etilo esterio piridin-3-ilmetilo esteris,

Karboninės rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi] -etilo esterio piridin-2-ilmetilo
esteris,

30 Karboninės rūgšties 2-[6-(1,3-benzodioksol-5-
ilsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-
pirimidin-4-iloksi] -etilo esterio piridin-2-ilmetilo
esteris,

35

Karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-benzolsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esterio piridin-2-ilmetilo esteris,

5

Karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-benzolsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esterio furan-3-ilmetilo esteris,

10

Karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-benzolsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esterio piridin-3-ilmetilo esteris,

15

Karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-benzolsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esterio piridin-2-ilmetilo esteris,

20

Karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-benzolsulfonilamino)-5-(2-chlor-5-metoksi-fenoksi)-2-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esterio pirimidin-4-ilmetilo esteris,

25

Karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-benzolsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esterio piridin-3-ilmetilo esteris,

30

Karboninės rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-benzolsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-2-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esterio piridin-3-ilmetilo esteris.

35

20. Junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad $n = 1$ ir $Z = -S-$.

21. Junginiai pagal 20 punktą, besiskiriantys tuo, kad jie yra:

Piridin-2-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

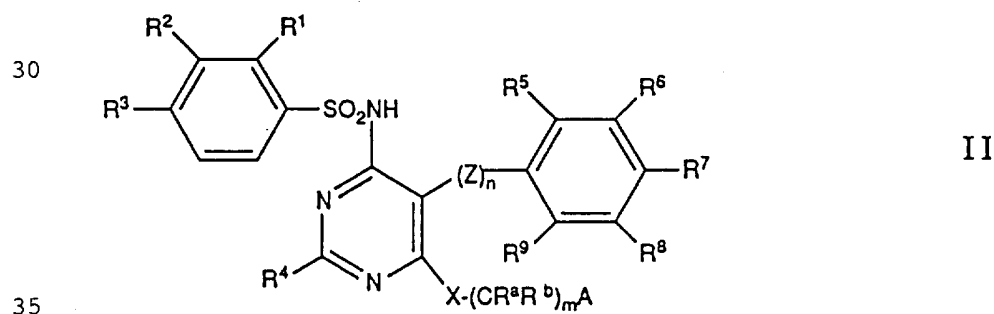
Piridin-3-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-2,2'-bipirimidin-4-iloksi]-etilo esteris,

Piridin-4-ilkarbamino rūgšties 2-[6-(4-tret-butyl-fenilsulfonilamino)-5-(2-metoksi-fenilsulfanil)-2-metil-pirimidin-4-iloksi]-etilo esteris.

22. Farmaciniai preparatai, besiskiriantys tuo, kad turi junginį pagal 1-21 punktą ir standartinius nešiklius bei pagalbines medžiagas.

23. Junginių pagal 1-21 punktą panaudojimas kaip veikliųjų medžiagų gaminant vaistus gydyti susirgimus, susijusius su endotelino aktyvumu, ypač kraujo apytakos susirgimams gydyti, pavyzdžiui, hipertonią, išeminę ligą, vazospazmas bei Angina pectoris.

24. Junginių pagal 1-21 punktą gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad junginį, turintį formulę II,



kur R^1 - R^9 , R^a , R^b , x , z , m ir n turi reikšmes,
pateiktas 1 punkte, o A yra hidroksigrupė arba aminos,
5 veikia

a) izocianatu, kurio formulė yra $R^{10}NCO$ arba karbamoilo
chloridu, kurio formulė yra $(R^{10}R^{11})NCOCl$, kur R^{10} ir
 R^{11} turi 1 punkte pateiktas reikšmes, arba

10

b) fosgenu ir po to alkoholiu, kurio formulė yra $R^{10}OH$;
arba chlorskruzdžių rūgšties esteriu, kurio formulė yra
 $R^{10}OC(O)Cl$,

15 ir tokiu būdu gautame junginyje, kurio formulė I ,
esančius pakaitus keičia pageidaujamu būdu ir
pageidaujamu būdu paverčia junginį, kurio formulė I , į
jo farmacinį požiūriu tinkamą druską.