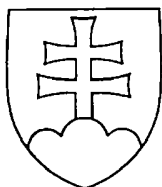


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

(11), (21) Číslo dokumentu:

376-2002

- (22) Dátum podania prihlášky: **31. 8. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **99203128.6**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **24. 9. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 9. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/08522**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/22938**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 9/14,
A61K 31/505,
A61K 31/53**

(71) Prihlasovateľ: **Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE;**

(72) Pôvodca: **Verreck Geert, Beerse, BE;
Baert Lieven, Beerse, BE;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Antivírusové prostriedky**

(57) Anotácia:
Farmaceutické prostriedky obsahujú antivírusové zlúčeniny, ktoré je možné podávať cicavcom, najmä ľuďom, trpiacim vírusovou infekciou. Prostriedky obsahujú častice, ktoré je možné získať extrúziou taveniny zmesi obsahujúcej jednu alebo niekoľko antivírusových zlúčenín a jeden alebo niekoľko vhodných polymérov rozpustných vo vode a následne mletím uvedenej extrudovanej taveniny.

SK 376-2002 A3

Antivírusové prostriedky

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich antivírusové zlúčeniny, ktoré je možné podávať savcom, najmä ľuďom, ktorí trpia vírusovou infekciou. Tieto prostriedky obsahujú častice dostupné extrúziou taveniny zmesi, ktorá obsahuje jednu alebo niekoľko antivírusových zlúčenín a jeden alebo niekoľko vhodných polymérov rozpustných vo vode, a následným mletím uvedenej extrudovanej taveniny.

Antivírusové zlúčeniny tvoriace farmaceutické prostriedky podľa predkladaného vynálezu sa dispergujú v nosiči extrúziou taveniny za získania pevnej disperzie, účelom čoho je zlepšenie ich biologickej dostupnosti.

Doterajší stav techniky

Zlúčeniny štruktúrne príbuzné s predkladanými antivírusovými zlúčeninami sú podľa doterajšieho stavu techniky známe.

Pharmazie (1990), 45(4), str. 284, uvádza trisubstituované deriváty 2,4,6-trichlór-1,3,5-triazínu s antibakteriálnou aktivitou.

Chem. Abstr. (1990), 112, č. 1, uvádza syntézu fluórovaných derivátov 1,3,5-triazínu ako potenciálnych baktericidných činidiel.

Chem. Abstr. (1988), 108, č. 15, opisuje 2,4,6 rôznymi funkčnými skupinami substituované 1,3,5-triazíny ako anti-konvulzívny.

Chem. Abstr. (1983), 98, č. 11, uvádza prípravu tiosemi-karbazónov p-(2,4-diarylamino-6-S-triazinylamino)-benzaldehyd/acetofenónu ako potenciálnych tuberkulostatických činidiel.

Chem. Abstr. (1981), 95, č. 4 opisuje prípravu polypyromellitimidov obsahujúcich melamínové jednotky dialkylamínového typu.

Chem. Abstr. (1975), 83, č. 23 opisuje opticky aktívne deriváty S-triazínu.

Patentová prihláška FR-A-2099730 opisuje diamíno- a dinitro-S-triazíny, ktoré je možné použiť pri príprave polymérov a farbív.

Európska patentová prihláška EP-A-0795549 uvádza bis-aryloxy(amíno)-triazinyl-oxy(amíno)arylové deriváty ako antivírusové činidlá.

Ashley a kol. (J. Chem. Soc. 1. 1. 1960, str. 4525-4532) opisuje amidínoanilíno-1,3,5-triazíny s potenciálnou trypanocidnou aktivitou.

Medzinárodná patentová prihláška WO 91/18887 opisuje diamínopyrimidíny ako inhibítory vylučovania žalúdočnej kyseliny.

Európska patentová prihláška EP-A-0588762 opisuje použitie derivátov N-fenyl-2-pyrimidínamínu ako inhibítorov proteínovej kinázy C a protirakovinných činidiel.

Medzinárodná patentová prihláška WO 95/10506 opisuje N-alkyl-N-aryl-pyrimidínamíny a ich deriváty ako antagonistov receptora faktora uvoľňujúceho kortikotropín.

Európska patentová prihláška EP-A-0270111 opisuje deriváty pyrimidínu ako fungicídy v agrochemikáliách a záhradníckych prostriedkoch.

Publikácia J. Med. Chem. (1969), 10, str. 974-975, opisuje 2,4-bis(arylamino)-5-metylpyrimidíny a Chem. Abstr. (1981), 95, č. 11 opisuje 2,4-bis(arylamino)-6-metylpyridíny ako antimikrobiálne činidlá.

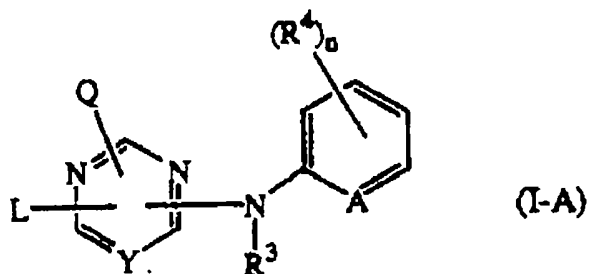
Publikácia J. Med. Chem. (1996), 39, str. 4358-4360 opisuje 4-anilino-6-aminopyrimidíny ako nepeptidické protilátky ľudského receptora faktora uvoľňujúceho kortikotropín s vysokou afinitou.

Európska patentová prihláška EP-0,834,507 uvádza substituované deriváty diamino-1,3,5-triazínu, ktoré inhibujú replikáciu.

Podstata vynálezu

Častice podľa predkladaného vynálezu obsahujú pevnú disperziu, ktorá obsahuje

a) antivírusovú zlúčeninu vzorca I-A



jej N-oxid, farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ alebo stereochemicky izomernú formu, kde Y je skupina CR⁵ alebo atóm dusíka;

A je skupina CH, CR⁴ alebo atóm dusíka;

n je číslo 0, 1, 2, 3 alebo 4;

Q je skupina -NR¹R², alebo pokiaľ Y je CR⁵, potom Q môže tiež byť atóm vodíka;

R¹ a R² sú každý nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, hydroxyskupina, C₁₋₁₂alkylová skupina, C₁₋₁₂alkyloxyskupina, C₁₋₁₂alkylkarbonylová skupina, C₁₋₁₂alkyloxykarbonylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amíno, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amínokarbonylová skupina, kde uvedené C₁₋₁₂alkylové skupiny môžu byť prípadne každá individuálne substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxyskupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, hydroxyC₁₋₆alkyloxyskupina, karboxylová skupina, C₁₋₆alkyloxykarbonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, imínoskupina, amínokarbonylová skupina, amínokarbonylamínoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)amínoskupina, arylová skupina a skupina Het; alebo R¹ a R² dohromady môžu tvoriť pyrrolidinylovú skupinu, piperidinylovú skupinu, morfolinylovú skupinu, azidoskupinu alebo mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amínoC₁₋₄alkylidénovú skupinu, R³ je atóm vodíka, arylová skupina, C₁₋₆alkylkarbonylová skupina, C₁₋₆alkylová skupina, C₁₋₆alkyloxykarbonylová skupina, C₁₋₆alkylová skupina substituovaná C₁₋₆alkyloxykarbonylovou skupinou; a

každý R⁴ je nezávisle hydroxyskupina, atóm halogénu, C₁₋₆alkylová skupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, kyanoskupina, amínokarbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, trihalogénmetylová skupina, trihalometyloxyskupina, alebo pokiaľ Y je skupina CR⁵, potom R⁴ môže byť tiež C₁₋₆alkylová

skupina substituovaná kyanoskupinou alebo amínokarbonylovou skupinou;

R^5 je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina;

L je skupina $-X^1-R^6$ alebo skupina $-X^2-Alk-R^7$, kde R^6 a R^7 sú nezávisle fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluórmetylová skupina; alebo pokiaľ Y je skupina CR^5 , potom R^6 a R^7 môžu tiež byť vybrané zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami, z ktorých každý je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvorí amínokarbonylová skupina, trihalometyloxyskupina a trihalogénmetylová skupina; alebo keď Y je atóm dusíka, potom R^6 a R^7 môžu byť tiež vybrané zo skupiny, ktorú tvorí indanylová alebo indolylová skupina, kde každá indanylová alebo indolylová skupina môžu byť substituované jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluórmetylová skupina; pokiaľ je R^6 prípadne substituovaná indanylová alebo indolylová skupina, je vhodne pripojená k zvyšku molekuly cez fenylový kruh. R^6 je vhodne napríklad 4-, 5-, 6- alebo 7-indolylová skupina;

X^1 a X^2 sú každý nezávisle skupina $-NR^3-$, skupina $-NH-NH-$, skupina $-N=N-$, skupina $-O-$, skupina $-S-$, skupina $-S(=O)-$ alebo skupina $-S(=O)_2-$;

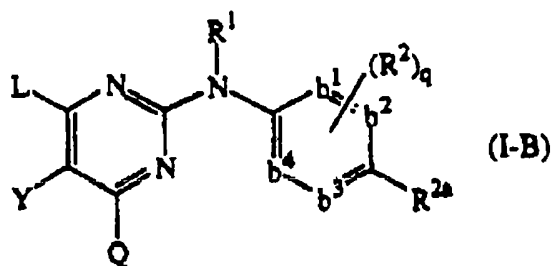
Alk je C_{1-4} alkandiylová skupina; alebo pokiaľ Y je skupina CR^5 , potom skupina L môže byť tiež vybraná zo skupiny, ktorú tvorí C_{1-10} alkylová skupina, C_{3-10} alkenylová skupina, C_{3-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina alebo C_{1-10} alkylová skupina substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí C_{3-7} cykloalkylová skupina, indanylová skupina, indolylová a fenylová skupina, kde uvedená fenylová skupina, indanylová a indolylová skupina môžu byť substituované jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, amínokarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, trihalogénmetylová skupina, trihalogénmetyloxykupina a C_{1-6} alkylkarbonylová skupina;

aryl je fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyano, nitroskupina a trifluórmetylová skupina;

Het je alifatický alebo aromatický heterocyklický zvyšok; kde je uvedený alifatický heterocyklický zvyšok vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, homopiperidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydrotienylová skupina, kde každý uvedený alifatický

heterocyklický zvyšok môže byť prípadne substituovaný oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zvyšok je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrrolylová skupina, furanylová skupina, tienylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický heterocyklický zvyšok môže byť prípadne substituovaný hydroxyskupinou; alebo

antivírusovú zlúčeninu vzorca I-B



alebo jej N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli, kvartérne amíny a jej stereochemicky izomerné formy, kde

$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ je dvojväzný zvyšok vzorca

$-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-2);

$-CH=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-3);

$-N=CH-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-4);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-N=$ (b-5);

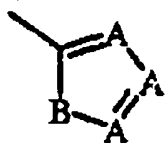
$-CH=N-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-6);

$-N=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-7);

q je číslo 0, 1, 2; alebo, pokiaľ je to možné, q je 3 alebo 4; R^1 je atóm vodíka, arylová skupina, formylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná formylovou skupinou, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina;

R^{2a} je kyanoskupina, amínokarbonylová skupina, mono- alebo di-(metyl)amínokarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná kyanoskupinou, amínokarbonylová skupina alebo mono- alebo di(metyl)amínokarbonylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná s kyanoskupinou alebo C_{2-6} alkynylová skupina substituovaná kyanoskupinou;

každý R^2 je nezávisle hydroxyskupina, atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina prípadne substituovaný kyanoskupinou alebo skupinou $-C(=O)R^6$, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénov alebo kyanoskupinou, C_{2-6} alkynylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénov alebo kyanoskupinou, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, amínoskupina, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)amínoskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina, polyhalogénmetyltioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina $-NH-S(=O)_pR^6$, skupina $-C(=O)R^6$, skupina $-NHC(=O)H$, skupina $-C(=O)NHNH_2$, skupina $-NHC(=O)R^6-C(=NH)R^6$ alebo zvyšok vzorca (c)



(c)

kde každé A nezávisle predstavuje atóm dusíka, skupinu CH alebo skupinu CR^6 ;

B je skupina NH, atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NR^6 ;

p je číslo 1 alebo 2; a

R^6 je metylová skupina, amínoskupina, mono- alebo dimetylamínoskupina alebo polyhalogénmetylová skupina;

L je C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{2-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, kde každá uvedená alifatická skupina môže byť substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí

- C_{3-7} cykloalkylová skupina
- indolylová skupina alebo izoindolylová skupina, každá prípadne substituovaná jedným, dvoma, tromi alebo štyrmi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, amínokarbonylová skupina, nitroskupina, amínoskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina a C_{1-6} alkylkarbonylová skupina
- fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina alebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh môže byť prípadne substituovaný jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny uvedenej pri R^2 ; alebo
- L je skupina $-X-R^3$, kde R^3 je fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina alebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh môže byť prípadne substituovaný jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny uvedenej pri R^2 ; a

X je skupina $-NR^1-$, skupina $-NH-NH-$, skupina $-N=N-$, skupina $-O-$, skupina $-C(=O)-$, skupina $-CHOH-$, skupina $-S-$, skupina $-S(=O)-$ alebo skupina $-S(=O)_2-$;

Q je atóm vodíka, C₁₋₆alkylová skupina, atóm halogénu, polyhalogénC₁₋₆alkylová skupina alebo skupina -NR⁴R⁵; a R⁴ a R⁵ sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, hydroxyskupina, C₁₋₁₂alkylová skupina, C₁₋₁₂alkyloxyskupina, C₁₋₁₂alkylkarbonylová skupina, C₁₋₁₂alkyloxykarbonylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amínokarbonylová skupina, kde každá vyššie uvedená C₁₋₁₂alkylová skupina môže byť prípadne individuálne substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxyskupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, hydroxyC₁₋₆alkyloxyskupina, karboxylová skupina, C₁₋₆alkyloxykarbonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, iminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina, polyhalogénmetyltioskupina, skupina -S(=O)_pR⁶, skupina -NH-S(=O)_pR⁶, skupina -C(=O)R⁶, skupina -NHC(=O)H, skupina -C(=O)₂, skupina -NHC(=O)R⁶, skupina -C(=NH)R⁶, arylová skupina a skupina Het; alebo

R⁴ a R⁵ môžu dohromady tvoriť pyrrolidinylovú skupinu, piperidinylovú skupinu, morfolinylovú skupinu, azidoskupinu alebo mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amínoc₁₋₄alkylidénovú skupinu;

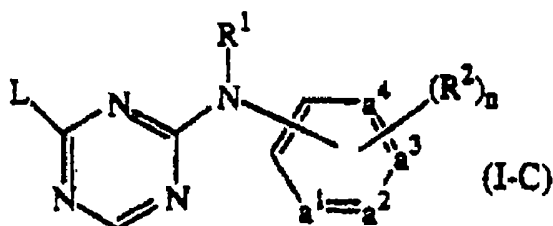
Y je hydroxyskupina, atóm halogénu, C₃₋₇cykloalkylová skupina, C₂₋₆alkenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, C₂₋₆alkynylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, C₁₋₆alkylová skupina substituovaná kyanoskupinou alebo skupinou -C(%)R⁶, C₁₋₆alkyloxyskupina, C₁₋₆alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina,

polyhalogénmetyltioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina $-NH-S(=O)_pR^6$, skupina $-C(=O)R^6$, skupina $-NHC(=O)H$, skupina $-C(=O)NHNH$, skupina $-NHC(=O)R^6$, skupina $-C(=NH)R^6$ alebo arylová skupina;

arylová skupina je fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, polyhalogén C_{1-6} alkylová skupina a polyhalogén C_{1-6} alkyloxyskupina;

Het je alifatický alebo aromatický heterocyklický zvyšok; uvedený alifatický heterocyklický zvyšok je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, homopiperidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydrotienylová skupina, kde každá uvedená alifatická heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zvyšok je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrrolylová skupina, furanylová skupina, tienylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a pyridazinylová skupina, kde každá uvedená aromatická heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná hydroxyskupinou; Het zahŕňa všetky možné izomerné formy heterocyklov uvedených v definícii Het, napríklad pyrrolylová skupina tiež znamená 2H-pyrrolylová skupina; Het môže byť pripojený k zvyšku molekuly vzorca (I-B) cez kruhový atóm uhlíka alebo heteroatóm, napríklad pokiaľ je heterocyklus pyridinylová skupina, môže to byť 2-pyridinylová skupina, 3-pyridinylová skupina alebo 4-pyridinylová skupina; alebo

antivírusovú zlúčeninu vzorca I-C



alebo jej N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli, kvartérne amíny a stereochemicky izomerné formy, kde

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojitý zvyšok vzorca

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (a-3);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-4);

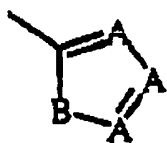
$-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-5);

n je 0, 1, 2, 3 alebo 4; a v prípade, keď $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je (a-1), potom n môže byť tiež 5;

R^1 je atóm vodíka, aryllová skupina, formylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná formylovou skupinou, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina; a

každý zvyšok R^2 je nezávisle hydroxyskupina, atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina prípadne substituovaná kyanoskupinou alebo skupinou $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénu alebo kyanoskupinou, C_{2-6} alkynylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénu alebo kyanoskupinou, C_{1-6} alkyloxykupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina,

amínoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)amínoskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina, polyhalogénmetyltioskupina, skupina -S(=O)_pR⁴, skupina -NH-S(=O)_pR⁴, skupina -C(=O)R⁴, skupina -NHC(=O)H, skupina -C(=O)-NHC(=O)R⁴, skupina -C(=NH)R⁴ alebo zvyšok vzorca (c)



(c)

kde je každé A nezávisle atóm dusíka, skupina CH alebo skupina CR⁴;

B je skupina NH, atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NR⁴;

p je číslo 1 alebo 2; a

R⁴ je metylová skupina, amínoskupina, mono- alebo dimetyl-amínoskupina alebo polyhalogénmetylová skupina;

L je C₁₋₁₀alkylová skupina, C₂₋₁₀alkenylová skupina, C₂₋₁₀alkynylová skupina, C₃₋₇cykloalkylová skupina, kde každá uvedená alifatická skupina môže byť substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí

- C₃₋₇cykloalkylová skupina
- indolylová skupina alebo izoindolylová skupina každá prípadne substituovaná jedným, dvoma, tromi alebo štyrmi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C₁₋₆alkylová skupina, hydroxyskupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, kyanoskupina, amínokarbonylová skupina, nitroskupina, amínoskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina a C₁₋₆alkylkarbonylová skupina
- fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina alebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh môže byť prípadne

substituovaný jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny definovanej pri R^2 ; alebo

L je skupina $-X-R^3$, kde

R^3 je fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyridinylová skupina, pyrazinylová skupina alebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh môže byť prípadne substituovaný jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny definovanej pri R^2 ; a

X je skupina $-NR_1-$, skupina $-NH-NH-$, skupina $-N=N-$, skupina $-O-$, skupina $-C(=O)-$, skupina $-CHOH-$, skupina $-S-$, skupina $-S(=O)-$ alebo skupina $-S(=O)_2-$;

aryl je fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, polyhalogén C_{1-6} alkylová skupina a polyhalogén C_{1-6} alkyloxyskupina;

s výhradou, že sú vybrané zlúčeniny, kde

- L je C_{1-3} alkylová skupina; R^1 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, etylová skupina a metylová skupina; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojväzný zvyšok vzorca $(a-1)$; n je 0 alebo 1 a R^7 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm fluóru, atóm chlóru, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, etyloxyskupina a nitroskupina; alebo

- L je skupina $-X-R^3$, X je skupina $-NH-$; R^1 je atóm vodíka; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojitý zvyšok vzorca $(a-1)$; n je 0 alebo 1 a R^2 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, metylová skupina, metyloxyskupina, kyanoskupina, aminoskupina a nitroskupina a R^3 je fenylová skupina, prípadne substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, metylová skupina, metyloxyskupina, kyanoskupina, aminoskupina a nitroskupina;

a neobsahuje zlúčeniny

- N,N'-dipyridinyl-(1,3,5)-triazín-2,4-diamín;
- (4-chlórfenyl)-(4(1-(4-izobutylfenyl)-etyl)-(1,3,5)triazín-2-yl)-amín

a

(b) jeden alebo niekoľko farmaceuticky prijateľných polymérov rozpustných vo vode.

Význam vyššie a nižšie uvedeného termínu

halogén je atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu; polyhalogénmetylová skupina ako skupina alebo časť skupiny je mono- alebo polyhalogenovaná metylová skupina, najmä metylová skupina s jedným alebo niekoľkými atómami fluóru, napríklad difluórmetylová skupina alebo trifluórmetylová skupina; polyhalogén C_{1-6} alkylová skupina ako skupina alebo časť skupiny je mono- alebo polyhalogenovaná C_{1-6} alkylová skupina, napríklad skupiny definovanej pri halogénmetylových skupinách, 1,1-difluóretylová skupina a pod.; v prípade, že je k alkylovej skupine v definícii polyhalogénmetylovej skupiny alebo polyhalogén C_{1-6} alkylovej skupiny pripojený viac ako jeden atóm

halogénu, môžu byť tieto atómy rovnaké alebo rôzne; C₁₋₄alkylová skupina ako skupina alebo časť skupiny je priamy alebo rozvetvený nasýtený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metylová, etylová, propylová, butylová skupina a pod.; C₁₋₆alkylová skupina ako skupina alebo časť skupiny je priamy alebo rozvetvený nasýtený uhlovodíkový zvyšok definovaný v C₁₋₄alkylovej skupine a jeho vyššie homológy obsahujúce 5 alebo 6 atómov uhlíka, ako je napríklad pentylová skupina alebo hexylová skupina; C₁₋₁₀alkylová skupina ako skupina alebo časť skupiny je priamy alebo rozvetvený nasýtený uhlovodíkový zvyšok definovaný v C₁₋₆alkylovej skupine a jeho vyššie homológy obsahujúce 7 až 10 atómov uhlíka, ako je napríklad heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina alebo decylová skupina; C₁₋₁₂alkylová skupina ako skupina alebo časť skupiny je priamy alebo rozvetvený nasýtený uhlovodíkový zvyšok definovaný v C₁₋₁₀alkylovej skupine a jeho vyššie homológy obsahujúce 11 alebo 12 atómov uhlíka, ako je napríklad undecylová skupina, dodecylová skupina a pod.; C₁₋₄alkylidénová skupina ako skupina alebo časť skupiny je dvojitý priamy alebo rozvetvený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metylénová, etylidénová, propylidénová, butylidénová skupina a pod.; C₁₋₄alkandiyllová skupina ako skupina alebo časť skupiny sú zvyšky uvedené v C₁₋₄alkylidénovej skupine a ďalšie dvojitý priame a rozvetvené uhlovodíkové zvyšky obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad 1,2-etandiyllová, 1,3-propandiyllová, 1,4-butandiyllová skupina a pod.; C₃₋₇cykloalkylová skupina ako skupina alebo časť skupiny je generická skupina ako cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová a cykloheptylová skupina; C₃₋₁₀alkenylová skupina ako skupina alebo časť skupiny je priamy alebo rozvetvený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci jednu dvojnú väzbu a 3 až 10 atómov uhlíka, ako je napríklad

2-propenylová skupina, 2-butenylová skupina, 2-pentenylová skupina, 3-pentenylová skupina, 3-metyl-2-butenylová skupina, 3-hexenylová skupina, 3-heptenylová skupina, 2-oktenylová skupina, 2-nonenylová skupina, 2-decenylová skupina a pod., kde je atóm uhlíka pripojený k pyrimidínovému kruhu vhodne alifatický atóm uhlíka; C₃₋₁₀alkynylová skupina ako skupina alebo časť skupiny je priamy a rozvetvený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci jednu trojnú väzbu a 3 až 10 atómov uhlíka, ako je napríklad 2-propynylová skupina, 2-butynylová skupina, 2-pentynylová skupina, 3-pentynylová skupina, 3-metyl-2-butynylová skupina, 3-hexynylová skupina, 3-heptynylová skupina, 2-oktynylová skupina, 2-nonynylová skupina, 2-decynylová skupina a pod., kde je atóm uhlíka pripojený k pyrimidínovému kruhu vhodne alifatický atóm uhlíka; C₂₋₆alkenylová skupina je priamy a rozvetvený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka a dvojnú väzbu, ako je etenylová skupina, propenylová skupina, butenylová skupina, pentenylová skupina, hexenylová skupina a pod.; C₂₋₁₀alkenylová skupina je priamy a rozvetvený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci 2 až 10 atómov uhlíka a dvojnú väzbu, ako je skupina definovaná v C₂₋₆alkenylovej skupine a heptenylová skupina, oktenylová skupina, nonenylová skupina, decenylová skupina a pod.; C₂₋₆alkynylová skupina je priamy a rozvetvený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka a trojnú väzbu, ako je etynylová skupina, propynylová skupina, butynylová skupina, pentynylová skupina, hexynylová skupina a pod.; C₂₋₁₀alkynylová skupina je priamy a rozvetvený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci 2 až 10 atómov uhlíka a trojnú väzbu, ako je skupina definovaná v C₂₋₆alkynylovej skupine a heptynylová skupina, oktynylová skupina, nonynylová skupina, decynylová skupina a pod.; C₁₋₃alkylová skupina ako skupina alebo časť skupiny je priamy a rozvetvený nasýtený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci 1 až 3 atómy uhlíka, ako je metylová, etylová skupina a

propylová skupina; C₄₋₁₀alkylová skupina je priamy a rozvetvený nasýtený uhlovodíkový zvyšok definovaný vyššie a obsahujúci 4 až 10 atómov uhlíka. Termín C₁₋₆alkyloxyskupina je priamy alebo rozvetvený nasýtený uhlovodíkový zvyšok, ako je metoxyskupina, etoxyskupina, propyloxyskupina, butyloxyskupina, pentyloxyskupina, hexyloxyskupina, 1-metyletyloxyskupina, 2-metylpropyloxyskupina, 2-metylbutyloxyskupina a pod.; C₃₋₆cykloalkyloxyskupina je generická skupina ako cyklopropyloxyskupina, cyklobutyloxyskupina, cyklopentyloxyskupina a cyklohexyloxyskupina.

Vyššie uvedený symbol (=O) znamená, keď je pripojený na atóm uhlíka, karbonylovú skupinu atóm, keď je pripojený na atóm síry, sulfoxidovú skupinu, a keď je dvakrát pripojený na atóm síry, znamená sulfonylovú skupinu.

Pokiaľ sa ľubovoľná premenná (napr. arylová skupina, skupina R³, R⁴ vo vzorci (I-A) a pod.) vyskytuje v ľubovoľnej zložke viac ako raz, je každá definícia nezávislá.

Čiara vedúca od substituentu do stredu kruhu znamená, že väzba môže byť k ľubovoľnému vhodnému atómu kruhu. Napríklad v zlúčenine vzorca (I-A) môže byť zvyšok R⁴ pripojený k ľubovoľnému dostupnému atómu uhlíka fenylovej skupiny alebo pyridylovej skupiny.

Adičné soli sú terapeuticky aktívne adičné soli, ktoré sú schopné tvoriť zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) s vhodnými kyselinami, ako sú napríklad anorganické kyseliny ako sú halogénvodíkové kyseliny napríklad chlór vodíková alebo bróm vodíková kyselina; sírová; dusičná; fosforečná a pod. kyseliny; alebo organické kyseliny ako je napríklad octová, propanová, hydroxyoctová, mliečna, pyrohroznová, šťavelová,

malónová, jantárová, maleínová, fumarová, jablčná, vínna, citrónová, metansulfónová, etansulfónová, benzensulfónová, p-toluénsulfónová, cyklamová, salicylová, p-amínosalicylová, pamoová a pod. kyseliny.

Vyššie uvedené farmaceuticky prijateľné adičné soli môžu tiež obsahovať terapeuticky aktívne netoxické bázy, najmä kovové alebo amínové adičné soli, ktoré môžu zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu tvoriť. Uvedené soli je možné jednoducho získať reakciou zlúčenín podľa predkladaného vynálezu obsahujúcich kyslé atómy vodíka s vhodnými organickými a anorganickými bázami, ako sú napríklad amónne soli, soli alkalických kovov a kovov alkalických zemín napr. lítia, sodíka, draslíka, horčíka, vápnika a pod., soli s organickými bázami napr. benzatín, N-metyl-D-glukamín, hydrabamín, a soli s aminokyselinami, ako je napríklad arginín, lysín a pod. A naopak je možné uvedené soli previesť reakciou s vhodnou bázou alebo kyselinou na voľné kyslé alebo bázické formy.

Termín adičné soli tiež zahŕňa hydráty a adičné formy s rozpúšťadlami, ktoré môžu zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) tvoriť. Príklady takých foriem sú napr. hydráty, alkoholáty a pod.

Termín stereochemicky izomerné formy zlúčenín vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) zahŕňa všetky možné zlúčeniny obsahujúce rovnaké atómy a väzby, ale rôzne trojrozmerné štruktúry, ktoré nie sú vzájomne zameniteľné, ktoré môžu zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu tvoriť. Pokiaľ nie je uvedené inak, označujú chemické názvy zlúčenín zmesi všetkých možných stereochemicky izomerných foriem, ktoré môžu uvedené zlúčeniny tvoriť. Uvedené zmesi môžu obsahovať všetky diastereoméry

a/alebo enantioméry základnej štruktúry uvedených zlúčenín. Vynález zahŕňa všetky stereochemicky izomerné formy zlúčenín vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) v čistej forme aj vo forme ich zmesi.

Niektoré zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) môžu tiež existovať vo svojich tautomerných formách. Vynález zahŕňa aj tieto formy, aj keď nie sú vo vzorcoch vyššie explicitne uvedené.

Termín zlúčenina vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) označuje aj ich ľubovoľné podmnožiny, N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli, kvartérne amíny a všetky stereoizomerné formy.

Vhodné zlúčeniny (I-A) sú tie, kde Y je skupina CR^5 alebo atóm dusíka; A je skupina CH, skupina CR^4 alebo atóm dusíka; n je 0, 1, 2, 3 alebo 4; Q je skupina $-NR^1R^2$; R^1 a R^2 sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, hydroxyskupina, C_{1-12} alkylová skupina, C_{1-12} alkyloxyskupina, C_{1-12} alkylkarbonylová skupina, C_{1-12} alkyloxykarbonylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, mono- alebo di(C_{1-12} alkyl)amínoskupina, mono- alebo di(C_{1-12} alkyl)amínokarbonylová skupina, kde každá z vyššie uvedených C_{1-12} alkylových skupín môže byť prípadne individuálne substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, karboxylová skupina, C_{1-6} alkyl-oxykarbonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, imínoskupina, amínokarbonylová skupina, amínokarbonylamínoskupina, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)amínoskupina, arylová skupina a skupina Het; alebo R^1 a R^2 spolu dohromady môžu tvoriť pyrrolidinylovú skupinu, piperidinylovú skupinu, morfolinylovú skupinu, azidoskupinu alebo mono- alebo di(C_{1-12} alkyl)amínoc₁₋

alkylidénovú skupinu; R^3 je atóm vodíka, arylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná C_{1-6} alkyloxykarbonylovou skupinou; každý R^4 je nezávisle hydroxyskupina, atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, aminoskupina, trihalogénmetylová skupina, trihalogénmetyloxyskupina; R^5 je atóm vodíka alebo C_{1-4} alkylová skupina; L je skupina $-X^1-R^6$ alebo skupina $-X^2-Alk-R^7$, kde R^6 a R^7 sú každý nezávisle fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluórmetylová skupina, X^1 a X^2 sú každý nezávisle skupina $-NR^3-$, skupina $-NH-NH-$, skupina $-N=N-$, skupina $-O-$, skupina $-S-$, skupina $-S(=O)-$ alebo skupina $-S(=O)_2$, a Alk je C_{1-4} alkandiylová skupina; arylová skupina je fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluórmetylová skupina; Het je alifatický alebo aromatický heterocyklický zvyšok; uvedený alifatický heterocyklický zvyšok je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, homopiperidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydrotienylová skupina, kde každá uvedená alifatická heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zvyšok je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrrolylová skupina,

furanylová skupina, tienylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický heterocyklický zvyšok môže byť prípadne substituovaný hydroxyskupinou.

Nejvýhodnejšie zlúčeniny vzorca (I-A) sú:

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril (*1.B1; zlúčenina 1);

6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl-N2-(4-fluórfenyl)-2,4-pyrimidíndi-amin (*1.B1; zlúčenina 2);

4-[[4-[(2,4-dichlórfenyl)metyl]-6-[(4-hydroxybutyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B2; zlúčenina 3);

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B1; zlúčenina 4);

N-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyrimidinyl]acetamid (*1.B7; zlúčenina 5);

N-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyrimidinyl]butanamid (*1.B7; zlúčenina 6);

4-[[2-amino-6-(2,6-dichlórfenoxy)-4-pyrimidinyl]amino]-benzonitril (*1.B1; zlúčenina 7);

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(2-hydroxy-2-fenyletyl)-amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B2; zlúčenina 8);

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B2; zlúčenina 9);

monohydrochlorid 4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzontrila (*1.B2; zlúčenina 10);

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B2; zlúčenina 11);

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-(hydroxyamino)-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (*1.B4; zlučenina 12);

4-[[4-[(2-kyanoetyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (*1.B3; zlučenina 13);

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[2-(1-pyrrolidinyl)etyl-amino]-2-pyrimidinylamino]benzotrilit (*1.B3; zlučenina 14);

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (*1.B1; zlučenina 15);

N2-(4-brómfenyl)-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl-2,4-pyrimidindiamín (*1.B1; zlučenina 16);

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (*1.B8a; zlučenina 17);

4-[[2-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (*1.B9a; zlučenina 18);

4-[[4-[(2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (*1.B9a; zlučenina 19);

4-[[4-(2,4,6-trimetylfenoxy)-2-pyrimidinylamino]benzotrilit (*1.B10; zlučenina 20);

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)tio]-2-pyrimidinylamino]benzotrilit (*1.B10; zlučenina 21);

4-[[4-[[2,6-dibróm-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (*1.B9a; zlučenina 22);

4-[[4-[[2,6-dichlór-4-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (*1.B9c, zlučenina 23);

4-[[4-[(2,4-dichlór-6-metylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (*1.B9a; zlučenina 24);

4-[[2-[(kyanafenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzotrilit (*1.B8a alebo *1.B8b; zlučenina 25);

4-[[4-[(2,4-dibróm-6-fluórfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril (*1.B9c; zlúčenina 26);

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzenacetónitril (*1.B1; zlúčenina 27);

4-[[4-[metyl(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]-benzonitril (*1.B9c; zlúčenina 28);

4-[[4-[(2,4,6-trichlórfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; zlúčenina 29);

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)tiol-2-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B 10; zlúčenina 30);

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B1; zlúčenina 31);

4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B1; zlúčenina 32);

4-[[2-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B1; zlúčenina 33);

4-[[4-(2-bróm-4-chlór-6-metylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B10; zlúčenina 34);

4-[[4-[(4-chlór-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; zlúčenina 35);

3,5-dichlór-4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B9a; zlúčenina 36);

4-[[4-[[2,6-dichlór-4-(trifluórmetoxy)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; zlúčenina 37);

4-[[4-[(2,4-dibróm-3,6-dichlórfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (1.B9c; zlúčenina 38);

4-[[4-[(2,6-dibróm-4-propylfenylamino)]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; zlúčenina 39);

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzamid (*1.B11; zlúčenina 40);

4-[[4-[(4-(1,1-dimetyletyl)-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B9a; zlúčenina 41);

4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl)oxy]-3,5-dimetylbenzonitril (*1.B10; zlúčenina 42);

4-[[4-[(4-chlór-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; zlúčenina 43);

4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitril (*1.B9b; zlúčenina 44);

4-[[4-[[4-(1,1-dimetyletyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; zlúčenina 45);

4-[[4-[(4-bróm-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; zlúčenina 46);

4-[[5-metyl-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)tiol-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; zlúčenina 47);

4-[[4-[(2,6-dibróm-4-propylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9a; zlúčenina 48);

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzamid, N3-oxid (*1.B12; zlúčenina 49);

N2-(4-chlórfenyl)-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)-2,4-pyrimidíndiamín (*1.B8a; zlúčenina 50);

4-[[4-[[2,6-dibróm-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9a; zlúčenina 51);

4-[[2[[[(4-kyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenfonitril (*1.B9b; zlúčenina 52);

4-[[4-[(fenylmetyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (zlúčenina 53);

4-[[4-amino-6-(2,6-dimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]-benzonitril (*1.B15; zlúčenina 54);

4-[[4-amino-6-[(2-chlór-6-metylfenyl)amino]1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13a; zlúčenina 55);

4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13a alebo *1.B13b; zlúčenina 56);

4-[[4-(hydroxyamino)-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril (*1.B14; zlúčenina 57);

4-[[4-amino-6-[(2-etyl-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13b; zlúčenina 58);

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)tio]-1,3,5-triazín-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B13b; zlúčenina 59);

4-[[4-(hydroxyamino)-6-[(2,4,6-trichlórfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril (*1.B14, zlúčenina 60);

4-[[4-amino-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B13b, zlúčenina 61);

4-[[4-(hydroxyamino)-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril (*1.B14; zlúčenina 62);

4-[[4-amino-6-[(2,4-dichlór-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13b; zlúčenina 63);

4-[[4-[(2,4-dichlór-6-metylfenyl)amino]-6-(hydroxyamino)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril (*1.B14; zlúčenina 64);

trifluóracetát 4-[[4-(hydroxyamino)-6-(2,4,6-trichlórfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila (1:1) (*1.B14; zlúčenina 65);

4-[[4-(4-acetyl-2,6-dimetylfenoxy)-6-amino-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril (*1.B16; zlúčenina 66);

4-[[4-amino-6-(2,4,6-tribrómfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B17; zlúčenina 67);

4-[[4-amino-6-(4-nitro-2,6-dimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]-amino]benzónitril (*1.B17; zlúčenina 68);

4-[[4-amino-6-(2,6-dibróm-4-metylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzónitril (*1.B17; zlúčenina 69);

4-[[4-amino-6-(4-formyl-2,6-dimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzónitril (*1.B17; zlúčenina 70);

4-[[4-amino-6-[(2,4-dichlórfenyl)tiol-1,3,5-triazín-2-yl]-amino]benzónitril (*1.B17; zlúčenina 71);

4-[[4-((5-acetyl-2,3-dihydro-7-metyl-1H-inden-4-yl)oxy)-6-amino-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzónitril (*1.B20; zlúčenina 72);

4-[[4-amino-6-[(4-bróm-2-chlór-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzónitril (*1.B20; zlúčenina 73);

4-[[4-amino-6-[(2-chlór-4,6-dimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzónitril (*1.B20; zlúčenina 74);

4-[[4-amino-6-[[2,4-dichlór-6-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzónitril (1.B13; zlúčenina 75);

4-[[4-amino-6-[metyl(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzónitril (*1.B18; zlúčenina 76);

4-[[4-amino-6-[(2,6-dibróm-4-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzónitril (*1.B1b; zlúčenina 77);

4-[[4-amino-6-[(2,6-dibróm-4-(1-metyletyl)fenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzónitril (*1.B13b; zlúčenina 78);

a ich N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli a stereochemicky izomerné formy (* označuje číslo príkladu prípravy z experimentálnej časti, podľa ktorého sa pripraví zlúčenina vzorca (I-A)).

Vhodné zlúčeniny vzorca (I-B) sú tie, kde platí jedno alebo niekoľko nasledujúcich obmedzení:

- i) $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ je zvyšok vzorca (b-1);
- ii) q je 0;
- iii) R^2 je kyanoskupina alebo skupina $-C(=O)NH_2$, vhodne je R^{2a} kyanoskupina;
- iv) Y je kyanoskupina, skupina $-C(=O)NH_2$ alebo atóm halogénu, vhodne atóm halogénu;
- v) Q je atóm vodíka alebo skupina $-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 sú vhodne atómy vodíka;
- vi) L je skupina $-X-R^3$, kde X je vhodne skupina NR^1 , atóm kyslíka alebo síry, najvýhodnejšie je X skupina NH a R^3 je fenylová skupina vhodne substituovaná C_{1-6} alkylovou skupinou, atómom halogénu a kyanoskupinou.

Ďalšou zaujímavou skupinou zlúčenín vzorca (I-B) sú tie, kde L je skupina $-X-R^3$, kde R^3 je 2,4,6-trisubstituovaná fenylová skupina, každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, brómu, fluóru, kyanoskupina alebo C_{1-4} alkylová skupina.

Ďalej sú zaujímavé tie zlúčeniny vzorca (I-B), kde Y je atóm chlóru alebo brómu a Q je atóm vodíka alebo amínoskupina.

Vhodné sú zlúčeniny vzorca (I-B), kde je v polohe 2 pyrimidínového kruhu 4-kyanoanilínoskupina.

Výhodné sú zlúčeniny vzorca (I-B), kde je v polohe 2 pyrimidínového kruhu 4-kyanoanilínoskupina, L je skupina $-X-R^3$, kde R^3 je 2,4,6-trisubstituovaná fenylová skupina, Y je atóm halogénu a Q je atóm vodíka alebo skupina NH_2 .

Najvýhodnejšie sú nasledujúce zlúčeniny vzorca (I-B):

4-[[4-amino-5-chlór-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-
2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;

4-[[5-chlór-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]
benzotrilit;

4-[[5-bróm-4-(4-kyano-2,6-dimetylfenoxy)-2-pyrimidinylamino]-
benzotrilit;

4-[[4-amino-5-chlór-6-[(4-kyano-2,6-dimetylfenyl)amino]-
2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;

4-[[5-bróm-6-[(4-kyano-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-
amino]benzotrilit;

4-[[4-amino-5-chlór-6-(4-kyano-2,6-dimetylfenyloxy)-
2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit; a

4-[[4-amino-5-bróm-6-(4-kyano-2,6-dimetylfenyloxy)-2-pyrimidin
yl]amino]benzotrilit;

ich N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli, kvartérne
amíny a stereochemicky izomerné formy.

Zaujímavou skupinou zlúčenín vzorca (I-C) sú tie, kde je
splnená jedna alebo niekoľko nasledujúcich podmienok:

(i) n je 1;

(ii) skupina $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojitý zvyšok vzorca (a-1);

(iii) R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina;

(iv) R^2 je kyanoskupina; amínokarbonylová skupina; mono- alebo
di(metyl)amínokarbonylová skupina; C_{1-6} alkylová skupina
substituovaná kyanoskupinou, amínokarbonylovou skupinou
alebo mono- alebo di(metyl)amínokarbonylovou skupinou; a
konkrétnejšie R^2 je v polohe 4 vzhľadom k skupine $-NR^1-$;

v) L je skupina $-X-R^3$, kde X je vhodne skupina $-NR^1-$, skupina
 $-O-$ alebo skupina $-S-$, najvýhodnejšie je X skupina $-NH-$, a

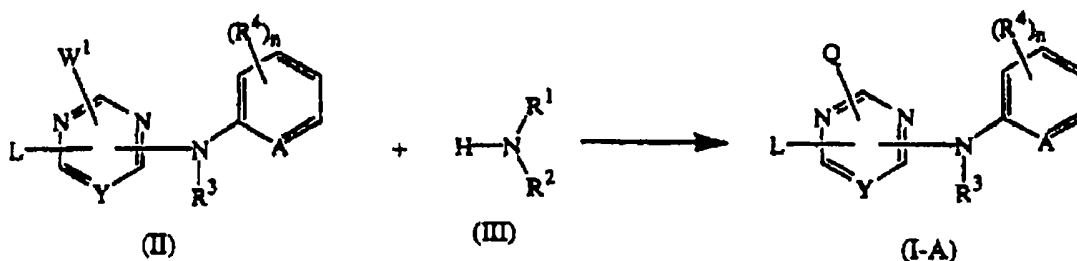
R^3 je fenylová skupina vhodne substituovaná C_{1-6} alkylovou skupinou, atómom halogénu alebo kyanoskupinou.

Výhodné zlúčeniny vzorca (I-C) sú tie, kde L je skupina $-X-R^3$, kde R^3 je disubstituovaná fenylová skupina alebo a trisubstituovaná fenylová skupina a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, brómu, fluóru, kyanoskupina alebo C_{1-4} alkylová skupina.

Najvýhodnejšia zlúčenina vzorca (I-C) je 4-[(4-((2,4,6-trimetylphenyl)amino)-1,3,5-triazín-2-yl)amino]benzonitril.

Zlúčeniny vzorca (I-A) je možné pripraviť postupmi, ktoré sú v tejto oblasti techniky známe.

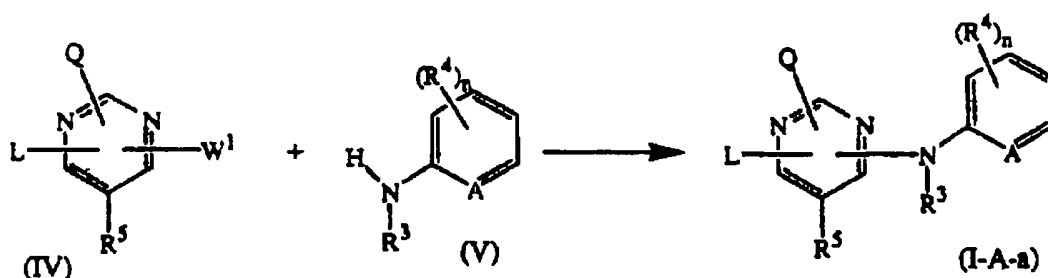
Zlúčeniny vzorca (I-A) je možné všeobecne pripraviť reakciou medziproduktu vzorca (II), kde W^1 je vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad atóm halogénu, s amino-zlúčeninou vzorca (III) v reakčnom inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 2-propanol, N-metylpyrrolidinón a pod., prípadne v prítomnosti vhodnej bázy ako je napríklad hydroxid sodný, hydrid sodný, trietylamin alebo N,N-diizopropyletylamin a pod.



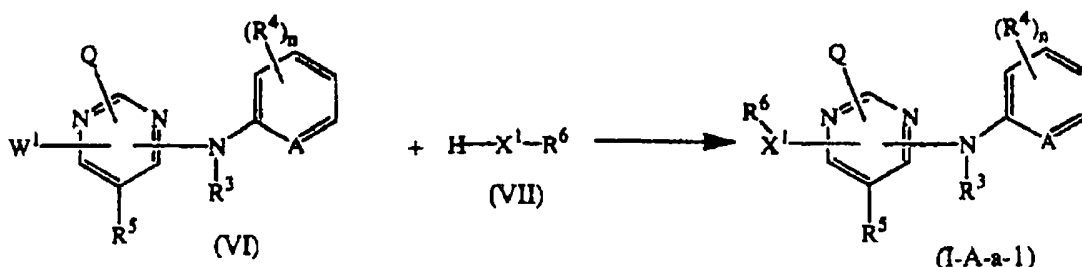
V prípade, že Q je skupina NR^1R^2 a R^2 obsahuje hydroxyskupinu, môže byť vhodné vyššie uvedenú reakciu uskutočniť s chránenou formou medziproduktu (III), pričom hydroxyskupina nesie vhodnú

chrániacu skupinu P, napríklad benzylovú skupinu. Chrániaca skupina sa následne odstráni známym spôsobom, ako je napríklad reakcia s BBr_3 v dichlormetane v atmosfére dusíka.

Zlúčeniny vzorca (I-A), kde Y je skupina CR^5 to je zlúčeniny vzorca (I-A-a), je možné tiež pripraviť reakciou medziproduktu vzorca (IV), kde W^1 je vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad atóm halogénu, s aminoszlúčeninou vzorca (V), prípadne v rozpúšťadle, ako je napríklad voda, 2-propanol, dietyléter, 1-metyl-2-pyrrolidinón a pod., a prípadne v prítomnosti kyseliny ako je napríklad 1N chlór vodíková kyselina v dietyléteri. Reakciu môže byť vhodné uskutočňovať v inertnej atmosfére, ako je napríklad argón alebo dusík zbavený kyslíka.



Zlúčeniny vzorca (I-A-a), kde L je skupina $-\text{X}^1-\text{R}^6$ to je zlúčeniny vzorca (I-A-a-1), je možné tiež pripraviť reakciou medziproduktu vzorca (VI) s medziproduktom vzorca (VII) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad 1,4-dioxan.



Podľa povahy X^1 je možné použiť na zrýchlenie reakcie vhodnú bázu alebo kyselinu. Napríklad v prípade, že X^1 je skupina

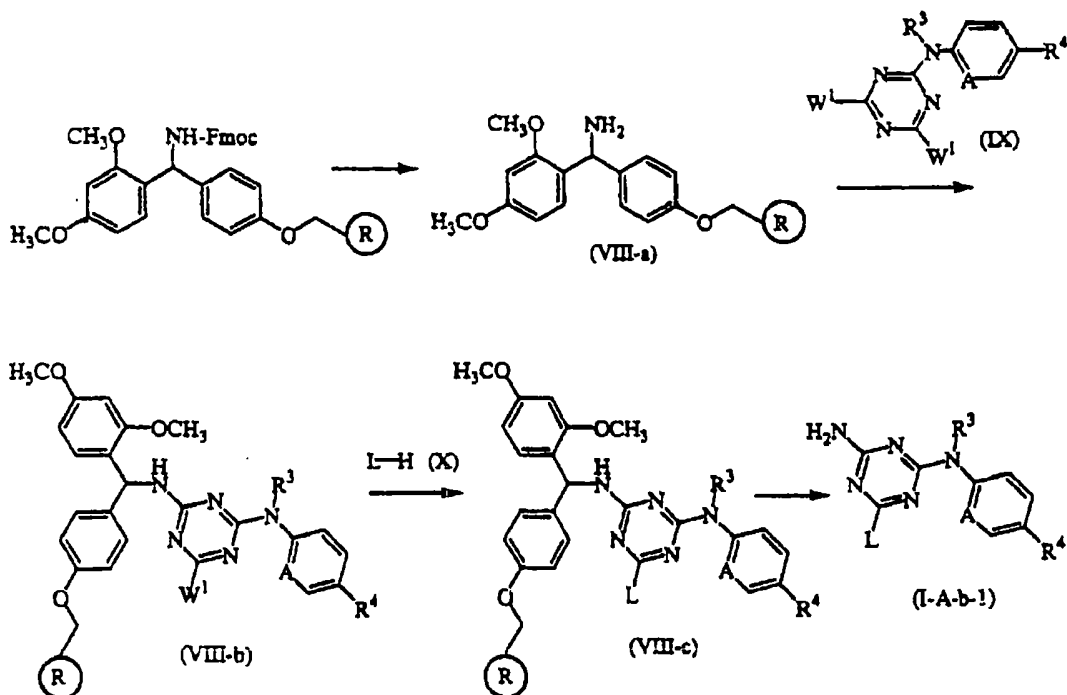
-O-, je možné použiť ako vhodnú bázu hydrid sodný; alebo v prípade, že X^1 je skupina $-NR^3-$, je možné použiť ako vhodnú kyselinu chlór vodíkovú.

Zlúčeniny vzorca (I-A), kde Y je atóm dusíka, to je zlúčeniny vzorca (I-A-b), je možné tiež vhodne pripraviť za použitia techniky syntézy na pevnej fáze. Syntéza na pevnej fáze všeobecne zahŕňa reakciu medziproduktu s polymérnym nosičom. S medziproduktom zakotveným na polymernom nosiči je možné potom uskutočniť rad syntetických krokov. Po každom kroku sa nečistoty odstránia filtráciou a premytím živice rôznymi rozpúšťadlami. Po každom kroku je možné živicu rozdeliť a každú časť nechať reagovať v ďalšom kroku s inými medziproduktami, čo umožňuje syntézu veľkého množstva zlúčenín. Po poslednom kroku postupu živica reaguje s činidlom, ktoré ju odštiepi od vzorky.

Vhodný polymérny nosič je napríklad amídová živica Rink (od firmy Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, Kalifornia).

Zlúčeniny vzorca (I-A-b), kde n je číslo 1 a substituent R^4 je v meta polohe skupiny A a skupina NR^1R^2 je skupina NH_2 , to je zlúčeniny vzorca (I-A-b-1), sa napríklad pripraví postupom podľa schémy 1.

Schéma 1



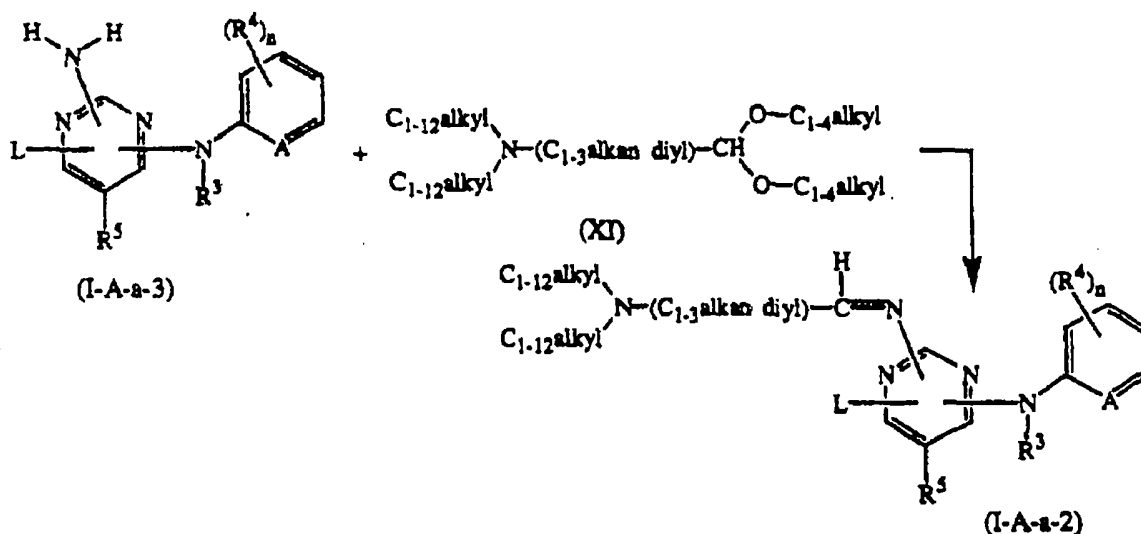
V schéme 1 reaguje amídová živica Rink vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad N,N-dimetylformamíd v prítomnosti piperidínu za získania primárneho amínu vzorca (VIII-a), ktorý potom môže ďalej reagovať s medziproduktom vzorca (IX), kde W^1 je vhodná odstupujúca skupina ako je napríklad atóm halogénu v prítomnosti bázy, ako je napríklad N,N-diizopropyletylamín, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad dimetylsulfoxid. Nečistoty je možné odstrániť mnohonásobným premytím rôznymi rozpúšťadlami, ako je napríklad N,N-dimetylformamíd, dichlórmetan, dimetylsulfoxid a pod. Výsledný na polyméri zakotvený medziprodukt vzorca (VIII-b) potom reaguje s látkou L-H (X). Túto transformáciu je možné podporiť triflátom strieborným, hexametyldisilazidom sodným alebo uhličitanom cesným. Živica nakoniec reaguje so štiepiacim činidlom, ako je napríklad trifluóroctová kyselina v tetrahydrofurane, čo poskytne zlúčeninu vzorca (I-A-b-1).

Pri tejto aj nasledujúcich prípravách je možné reakčné produkty izolovať z reakčnej zmesi a v prípade potreby ďalej čistiť spôsobmi, ktoré sú všeobecne známe, ako je napríklad extrakcia, kryštalizácia, destilácia, tritúrácia a chromatografia.

Zlúčeniny vzorca (I-A) je možné ďalej pripraviť vzájomným prevedením rôznych zlúčenín vzorca (I-A) známymi reakciami na transformáciu funkčných skupín.

Zlúčeniny vzorca (I-A) je možné previesť na zodpovedajúce N-oxidy známymi postupmi na konverziu trojväzného dusíka na N-oxidovú formu. Uvedenú N-oxidačnú reakciu je možné všeobecne uskutočniť reakciou východzej látky vzorca (I-A) s vhodným organickým alebo anorganickým peroxidom. Vhodné anorganické peroxidy sú napríklad peroxid vodíka, peroxidy alkalických kovov alebo kovov alklických zemín napr. peroxid sodný, peroxid draselný; vhodné organické peroxidy sú peroxykyseliny, ako je napríklad peroxobenzoová kyselina alebo halogénom substituované peroxobenzoové kyseliny napr. 3-chlórperoxobenzoová kyselina, peroalkánové kyseliny napr. peroctoová kyselina, alkylhydroperoxy napr. t-butylhydroperoxid. Vhodné rozpúšťadlá sú napríklad voda, nižšie alkoholy, napr. etanol a pod., uhlovodíky napr. toluén, ketóny, napr. 2-butanón, halogenované uhlovodíky napr. dichlórmetan a ich zmesi.

Napríklad zlúčeniny vzorca (I-A-a), kde Q je skupina NR^1R^2 a R^1 a R^2 dohromady tvoria mono- alebo di(C_{1-12} alkyl)amino- C_{1-4} alkylidénovú skupinu, to je zlúčeniny vzorca (I-A-a-2), je možné pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca (I-A-a), kde R^1 a R^2 sú atómy vodíka, to je zlúčeniny vzorca (I-A-a-3), s medziproduktom vzorca (XI) alebo jeho funkčným derivátom.



Zlúčeniny vzorca (I-A-a), kde Q je skupina NR^1R^2 a R^1 a R^2 sú atómy vodíka môžu tiež ďalej reagovať s acylhalogenidom alebo alkylchlórformiátom v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetan, v prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad pyridín, za vzniku zodpovedajúceho amídu respektíve karbamátu.

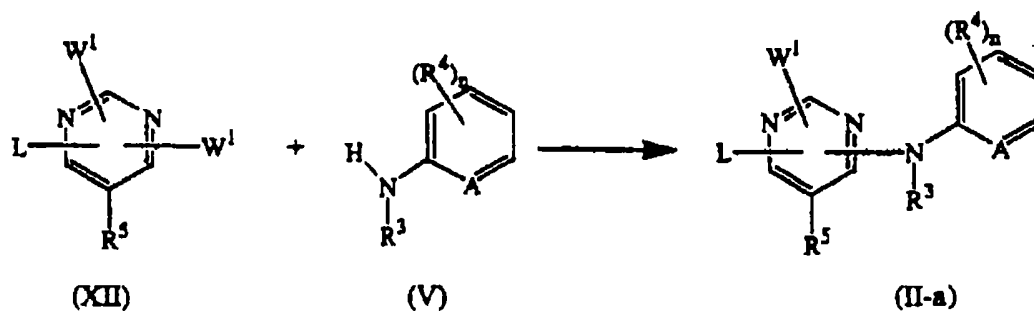
Niektoré zlúčeniny vzorca (I-A) a niektoré medziprodukty podľa predkladaného vynálezu môžu obsahovať asymetrické atómy uhlíka. Stereochemicky čisté izoméry uvedených zlúčenín a uvedených medziproduktov je možné získať známymi postupmi. Napríklad diastereoizoméry je možné deliť fyzikálnymi metódami, ako je selektívna kryštalizácia alebo chromatograficky napr. protiprúdovou kvapalinovou chromatografiou a pod. Enantioméry je možné získať z racemickej zmesi najskôr prevedením uvedenej racemickej zmesi vhodným štiepiacim činidlom, ako je napríklad chirálna kyselina, na zmes diastereomerných solí alebo zlúčenín; a potom uvedené zmesi diastereomerných solí alebo zlúčenín fyzikálne deliť napríklad selektívnou kryštalizáciou alebo chromatograficky napr. kvapalinovou chromatografiou a pod.; a nakoniec previesť uvedené oddelené diastereomerné soli alebo

zlúčeniny na zodpovedajúce enantioméry. Čisté stereochemické izoméry je možné tiež získať zo stereochemicky čistých medziproduktov a východných látok za predpokladu, že uskutočňované reakcie prebiehajú stereošpecificky.

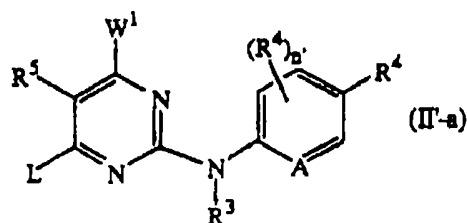
Alternatívnym spôsobom separácie enantiomerných foriem zlúčeniny vzorca (I-A) a medziproduktov je kvapalinová chromatografia na chirálnej fáze.

Niektoré medziprodukty a východzie látky sú známe zlúčeniny a môžu byť komerčne dostupné alebo je ich možné pripraviť známymi postupmi.

Medziprodukty vzorca (II), kde Y je skupina CR⁵, to je medziprodukty vzorca (II-a), je možné pripraviť reakciou medziproduktu vzorca (XII) s medziproduktom vzorca (V) analogicky ako pri príprave zlúčeniny vzorca (I-a).



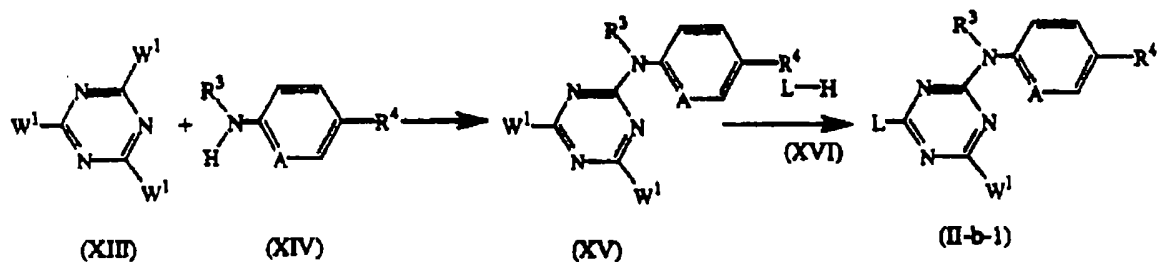
Podskupinou medziproduktov vzorca (II-a) sú zlúčeniny (II'-a)



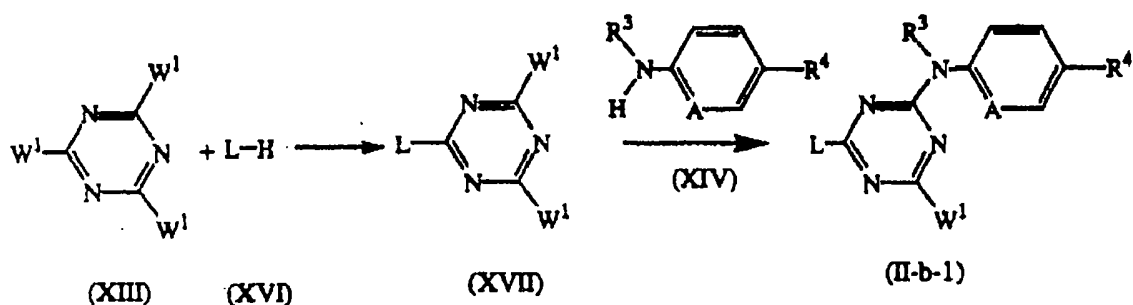
kde n' je číslo 0, 1, 2 alebo 3.

Výhodné medziprodukty vzorca (II'-a) sú tie, kde W^1 je atóm halogénu, výhodnejšie atóm chlóru.

Medziprodukty vzorca (II), kde Y je atóm dusíka, R^4 je v polohe para NR^3 a n je číslo 1, to je zlúčeniny vzorca (II-b-1), je možné pripraviť reakciou medziproduktu vzorca (XIII), kde W^1 je vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad atóm halogénu, s aminorom vzorca (XIV) v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofuran, 1,4-dioxan a pod., v prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad trietylamín; a následne reakciou získaného produktu medziproduktu vzorca (XV) s medziproduktom vzorca (XVI) v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad acetonitril, 1,4-dioxan a pod., v prítomnosti bázy ako je napríklad uhličitan draselný, hydrid sodný, N,N-diizopropyletylamín a pod.

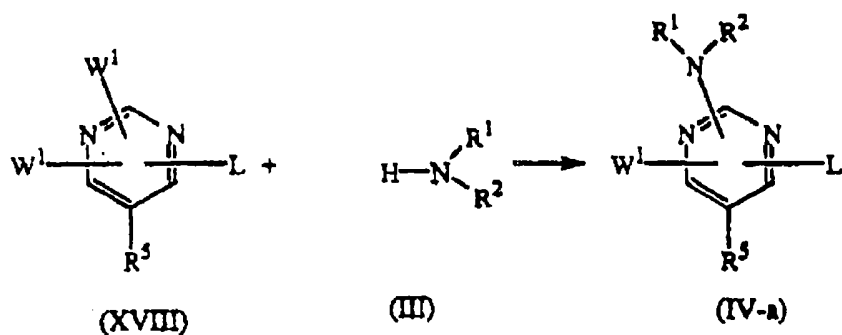


Poradie vyššie uvedených reakcií môže byť aj obrátené to je najskôr môže reagovať medziprodukt vzorca (XIII) s medziproduktom vzorca (XVI), a potom môže reagovať výsledný medziprodukt vzorca (XVII) ďalej s aminorom (XIV); tým vznikne medziprodukt vzorca (II-b-1).

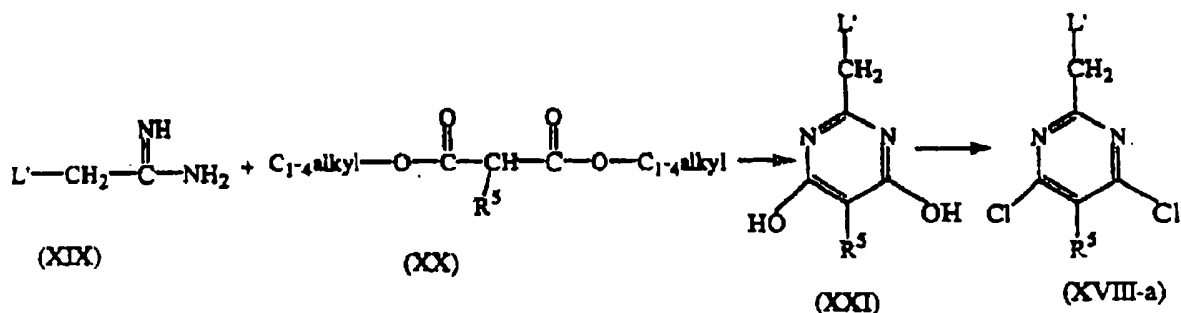


Vhodné medziprodukty vzorca (II-b-1) sú tie, kde R^4 je kyanoskupina, aminoskupina, karbonylová skupina, nitroskupina alebo trifluórmetylová skupina, R^3 je atóm vodíka, A je skupina CH, W^1 je atóm halogénu, ako je chlór a bróm, a L je definovaná v zlúčeninách vzorca (I), s predpokladom, že R^6 nie je p-kyanofenylová skupina, p-nitrofenylová skupina, p-metoxyfenylová skupina a p-aminokarbonylfenylová skupina, a R^7 nie je 2-(4-hydroxyfenyl)etyl]aminoskupina; výhodnejšie R^3 a A a W^1 sú definované vyššie, R^4 je kyanoskupina a L je skupina $-X^1-R^6$ alebo $X^2-Alk-R^7$; kde R^6 a R^7 sú každý nezávisle indanylová skupina, indolylová skupina alebo fenylová skupina; každá uvedená indanylová skupina, indolylová skupina alebo fenylová skupina môže byť substituovaná dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluórmetylová skupina.

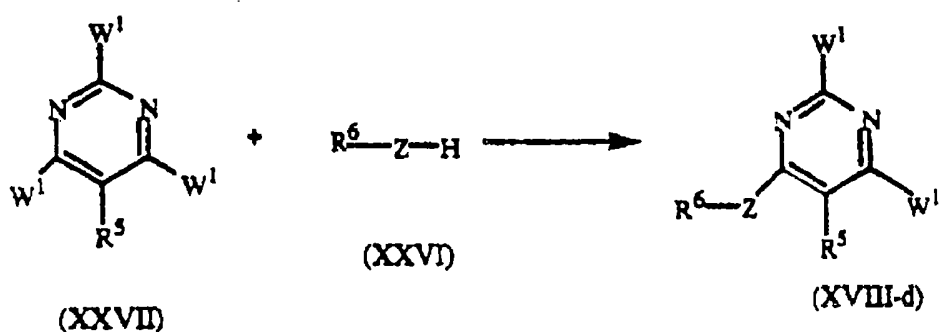
Medziprodukty vzorca (IV), kde Q je skupina NR^1R^2 to je medziprodukty vzorca (IV-a), je možné pripraviť reakciou pyrimidínového derivátu vzorca (XVIII), kde W^1 je vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad atóm halogéru, s medziproduktom vzorca (III) v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad 1,4-dioxan, 2-propanol a pod. Pri syntéze môžu vznikáť rôzne regiošpecifické izoméry, ktoré je možné rozdeliť za použitia vhodných separačných techník, ako je napríklad chromatografia.



Medziprodukty vzorca (XVIII), kde L je skupina L'-CH₂ a je pripojená v polohe 2 pyrimidínového kruhu a W¹ je atóm chlóru to je medziprodukty vzorca (XVIII-a), je možné pripraviť reakciou imidamídu vzorca (XIX) s esterom propandiovej kyseliny vzorca (XX) v rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, a v prítomnosti napríklad sodíka, a následnou reakciou získaného medziproduktu vzorca (XXI) s vhodným činidlom, ako je napríklad fosforylchlorid.

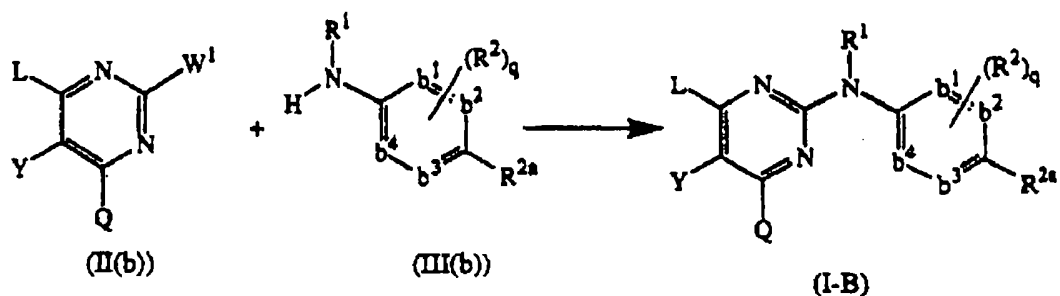


Medziprodukty vzorca (XVIII), kde L je skupina L'-CH₂ a je pripojená v polohe 4 alebo 6 pyrimidínového kruhu a W¹ je atóm chlóru to je medziprodukty vzorca (XVIII-b), je možné pripraviť reakciou medziproduktu vzorca (XXII) s močovinou alebo jej funkčným derivátom v rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a v prítomnosti napríklad sodíka, a následnou reakciou získaného medziproduktu vzorca (XXIII) s vhodným činidlom, ako je napríklad fosforylchlorid.



Zlúčeniny vzorca (I-A) a niektoré medziprodukty môžu mať jedno alebo niekoľko stereogénnych centier v R alebo S konfigurácii.

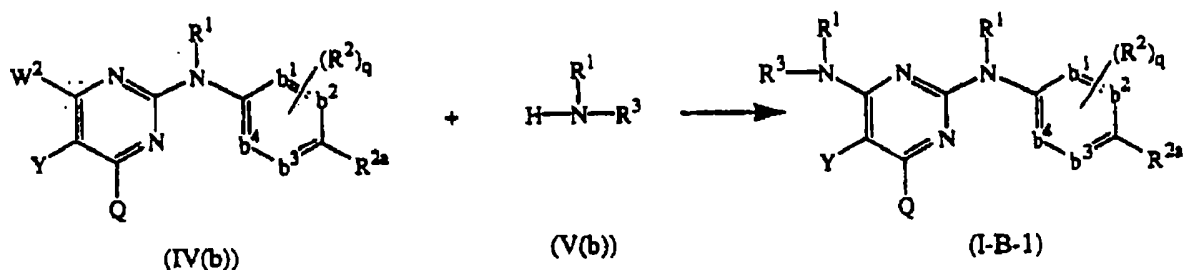
Zlúčeniny vzorca (I-B) je možné všeobecne pripraviť reakciou medziproduktu vzorca II(b), kde W^1 je vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad atóm halogénu, hydroxyskupina, triflát, tosylát, tiometylová skupina, metylsulfonylová skupina, trifluórmetylsulfonylová skupina a pod., s amínozlúčeninou vzorca M(b) prípadne bez rozpúšťadla alebo v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, 1-metyl-2-pyrrolidinón, N,N-dimetylformamid, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dimetylsulfoxid, tetralín, sulfolan, acetonitril a pod., v inertnej atmosfére, ako je napríklad kyslíka zbavený argón alebo dusík, a prípadne v prítomnosti kyseliny, ako je napríklad 1N chlór vodíková kyselina v dietyléteri a pod. Túto reakciu je možné uskutočňovať pri teplote v rozmedzí od 50 °C do 250 °C.



Pri tejto a nasledujúcich prípravách je možné reakčné produkty izolovať z reakčnej zmesi a v prípade potreby ďalej

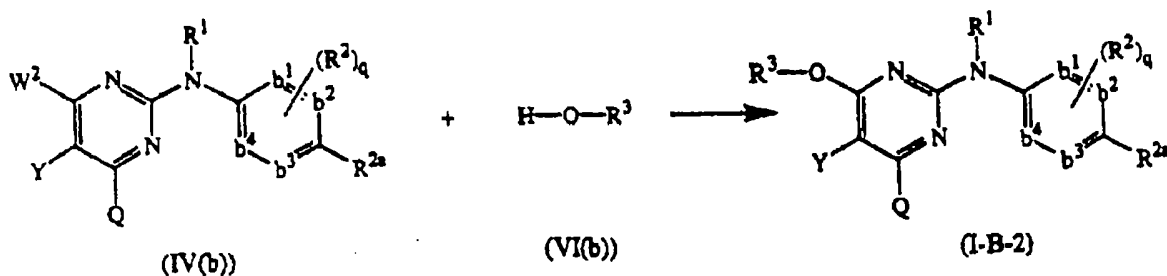
čistiť spôsobmi, ktoré sú všeobecne známe, ako je napríklad extrakcia, kryštalizácia, destilácia, tritúrácia a chromatografia.

Zlúčeniny vzorca (I-B), kde L je zvyšok vzorca $-NR^1-R^3$, to je zlúčeniny vzorca (I-B-1), je možné pripraviť reakciou medzi produktom vzorca IV(b), kde W^2 je vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad atóm halogénu alebo a triflát, s medzi produktom vzorca V(b) bez rozpúšťadla alebo vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, 1-metyl-2-pyrrolidinón, N,N-dimetylformamid, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dimetylsulfoxid, tetralín, sulfolan, acetonitril a pod., v inertnej atmosfére, ako je napríklad kyslíka zbavený argón alebo dusík, a prípadne v prítomnosti kyseliny ako je napríklad 1N chlór vodíková kyselina v dietyléteri. Túto reakciu je možné uskutočňovať pri teplotách v rozmedzí od 50 °C do 250 °C.



Zlúčeniny vzorca (I-B), kde L je zvyšok vzorca $-O-R^3$ to je zlúčeniny vzorca (I-B-2), je možné pripraviť reakciou medzi produktom vzorca (IV(b)), kde W^2 je vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad atóm halogénu alebo triflát, s medzi produktom vzorca (VI(b)) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad 1,4-dioxan, dimetylsulfoxid, tetralín, sulfolan a pod. v inertnej atmosfére, ako je napríklad kyslíka zbavený argón alebo dusík, a v prítomnosti bázy, ako je napríklad hydrid sodný, hydrid draselný, hydroxid sodný a pod. Túto

reakciu je možné uskutočňovať pri teplotách v rozmedzí 50 °C až 250 °C.



Zlúčeniny vzorca (I-B) je možné ďalej pripraviť vzájomnou konverziou rôznych zlúčenín vzorca (I-B) pomocou známych reakcií na transformáciu funkčných skupín.

Zlúčeniny vzorca (I-B) je možné previesť na zodpovedajúce N-oxidy postupmi uvedenými vyššie.

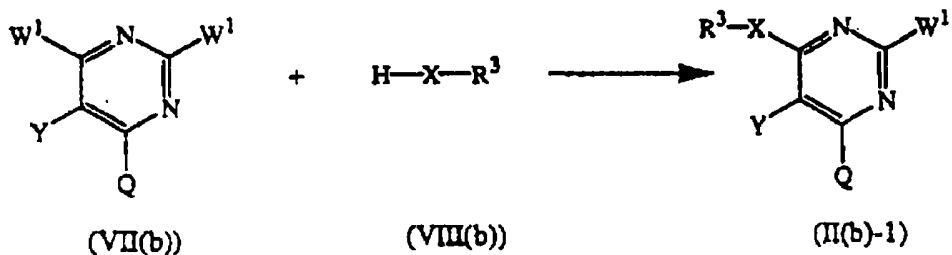
Zlúčeniny vzorca (I-B), kde Q je atóm halogénu, je možné napríklad previesť na zodpovedajúce zlúčeniny, kde Q je skupina $-NR^4H$, za použitia činidla NH_2R^4 ako reagent v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad 1,4-dioxan a pod., prípadne v prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad trietylamin alebo N,N-diizopropyl-etylamin a pod. V prípade, že R^4 obsahuje hydroxyskupinu, môže byť vhodné uskutočniť vyššie uvedenú reakciu za chránenia skupiny NH_2R^4 , pričom hydroxyskupina nesie vhodnú chrániacu skupinu P, napríklad trialkylsilylovú skupinu, a následného odstránenia chrániacej skupiny známym spôsobom.

Niektoré zlúčeniny vzorca (I-B) a niektoré medziprodukty podľa predkladaného vynálezu môžu obsahovať asymetrické atómy uhlíka. Stereochemicky čistý izomér uvedených zlúčenín a uvedených medziproduktov je možné získať aplikáciou známych techník. Diastereoizoméry je možné napríklad deliť fyzikálnymi metódami, ako je selektívna kryštalizácia, alebo

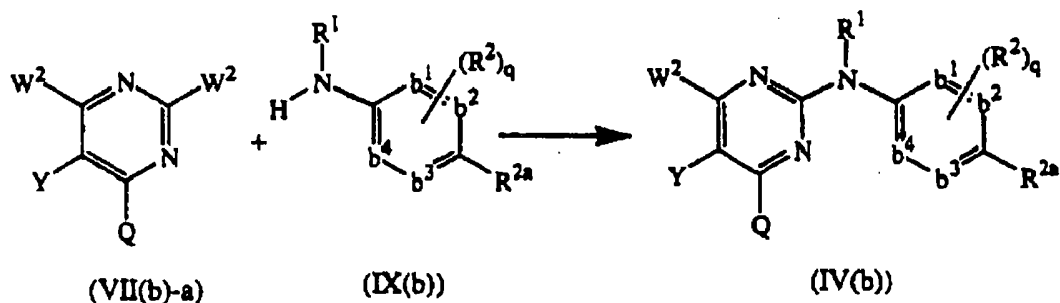
chromatografickými technikami, napríklad protiprúdovou kvapalinovou chromatografiou a pod. Enantioméry je možné získať z racemických zmesí prevedením zmesi pomocou vhodného štiepiaceho činidla, ako je napríklad chirálna kyselina, na zmes diastereomerných solí alebo zlúčenín; potom fyzikálnym rozdelením uvedenej zmesi diastereomerných solí alebo zlúčenín napríklad selektívnou kryštalizáciou alebo chromatografiou, napr. kvapalinovou chromatografiou a pod.; a nakoniec prevedením uvedených rozdelených diastereomerných solí alebo zlúčenín na zodpovedajúce enantioméry. Stereochemicky čisté formy je možné tiež získať zo stereochemicky čistých izomérov príslušných medziproduktov a východzích látok, ale za predpokladu, že uskutočňované reakcie prebiehajú stereošpecificky.

Alternatívnym spôsobom delenia enantiomerných foriem zlúčenín vzorca (I-B) a medziproduktov je kvapalinová chromatografia, najmä kvapalinová chromatografia na chirálnej stacionárnej fáze.

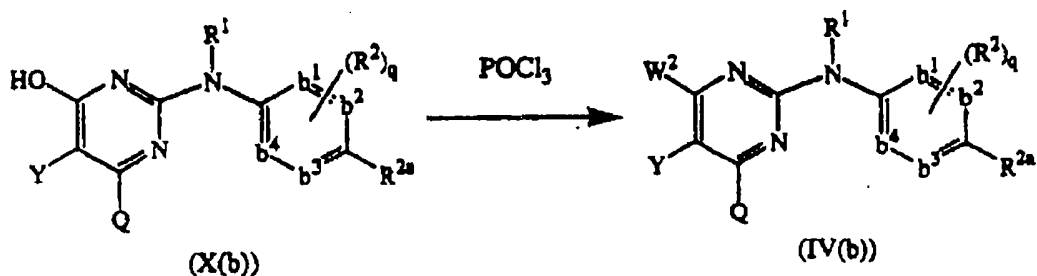
Medziprodukty a východzie látky sú známe zlúčeniny a môžu byť komerčne dostupné, alebo je ich možné pripraviť známymi postupmi. Medziprodukty vzorca II(b), kde L je skupina $-X-R^3$ to je medziprodukty vzorca II(b)-1, je možné pripraviť reakciou derivátu pyrimidínu vzorca VII(b), kde W^1 je definovaný vyššie, s látkou HX^3 (VIII(b)) vo vhodnom inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad 1,4-dioxan, 2-propanol a pod., a v prítomnosti bázy, ako je napríklad trietylamín alebo N,N-diizopropyletylamín a pod. Pritom môžu vznikať rôzne regiošpecifické izoméry, ktoré je možné rozdeliť vhodnými separačnými technikami, ako je napríklad chromatografia.



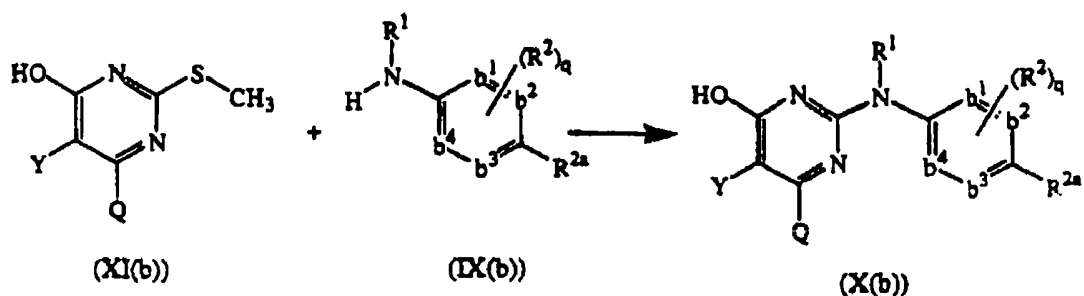
Medziprodukty vzorca IV(b) je možné pripraviť reakciou medziproduktu vzorca VII(b)-a, kde W^2 je vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad atóm halogénu, s medziproduktom vzorca IX(b) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad 1-metyl-2-pyrrolidinón, 1,4-dioxan a pod., v prítomnosti kyseliny, ako je napríklad 1N chlór vodíková kyselina v dietyléteri. Túto reakciu je možné uskutočňovať pri teplote v rozmedzí 50 °C až 250 °C.



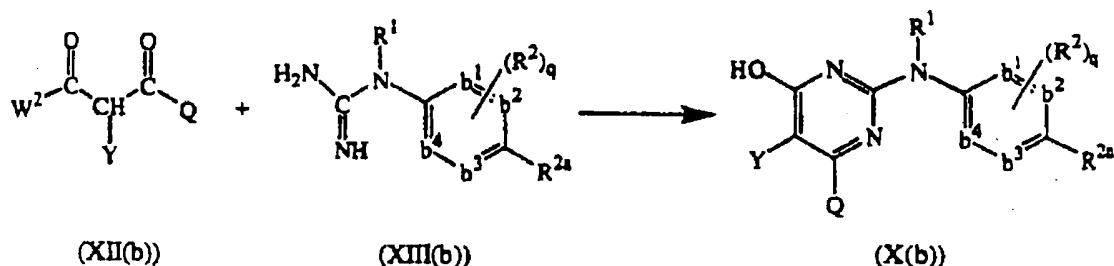
Alternatívne je možné medziprodukty vzorca IV(b) pripraviť reakciou medziproduktu vzorca X(b) s fosforoxychloridom, triflylanhydridom alebo ich funkčnými derivátmi v inertnej atmosfére, ako je napríklad kyslíka zbavený argón alebo dusík. Túto reakciu je možné uskutočňovať pri teplotách v rozmedzí 20 °C až 150 °C.



Medziprodukty vzorca X(b) je možné pripraviť reakciou medziproduktu vzorca XI(b) alebo jeho funkčného derivátu s medziproduktom vzorca IX(b). Túto reakciu je možné uskutočniť bez rozpúšťadla alebo vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad diglym, tetraglym a pod. v inertnej atmosfére, ako je napríklad kyslíka zbavený argón alebo dusík, a prípadne v prítomnosti bázy, ako je napríklad hydrid sodný, hydrid draselný a pod. Túto reakciu je možné uskutočniť pri teplote v rozmedzí 100 °C až 250 °C.

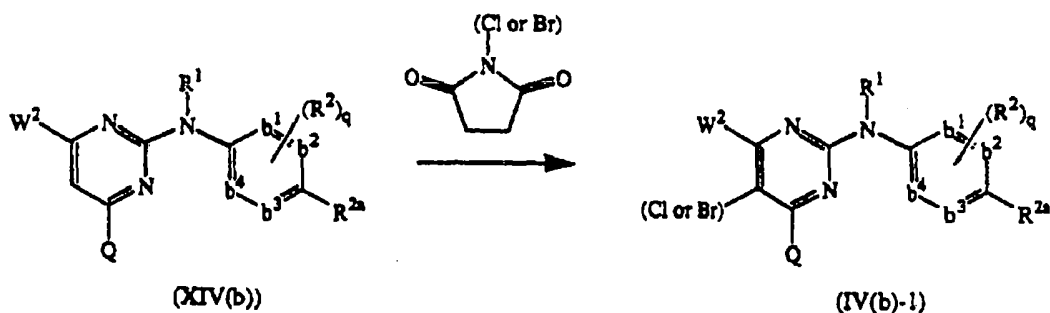


Medziprodukty vzorca X(b) je možné tiež pripraviť reakciou medziproduktu vzorca XII(b), kde W² je vhodná odstupujúca skupina a Y a Q sú definované vyššie v zlúčeninách vzorca (I-B), s medziproduktom vzorca XIII(b) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a pod., a v prítomnosti bázy, ako je napríklad etoxid sodný a pod., v inertnej atmosfére, ako je napríklad kyslíka zbavený argón alebo dusík. Reakciu je možné uskutočniť pri teplote v rozmedzí 20 °C až 125 °C.



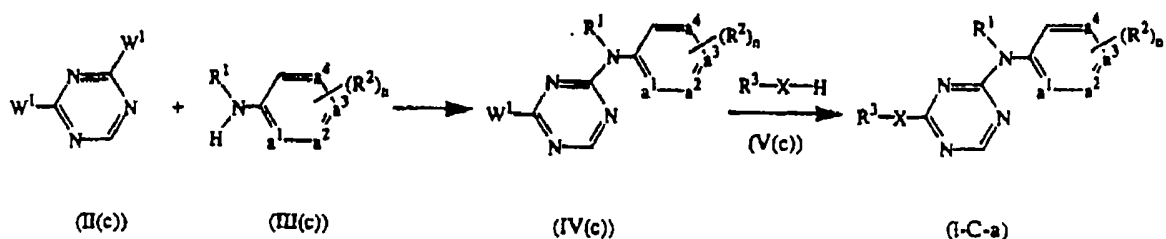
Vhodný spôsob prípravy medziproduktu vzorca IV(b), kde Y je atóm brómu alebo chlóru to je zlúčeniny vzorca IV(b)-1, je zavedenie atómu brómu alebo chlóru do medziproduktu vzorca

XIV(b) za použitia N-brómsukcinimídu alebo N-chlórsukcinimídu v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad chlórform, tetrachlórmetan a pod. Túto reakciu je možné uskutočniť pri teplote v rozmedzí 20 °C až 125 °C.



Látku II(b), IV(b) a VII(b) je možné tiež konvertovať analogickým postupom ku konverzii zlúčeniny vzorca (I-B), kde Q je atóm halogénu na zlúčeninu vzorca (I-B), kde Q je skupina -NHR^4 .

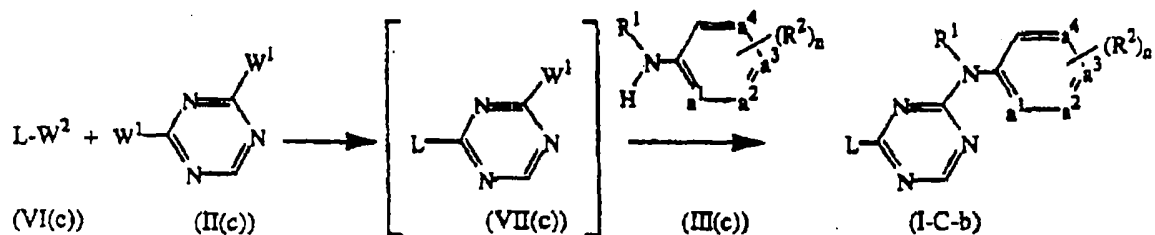
Zlúčeniny vzorca (I-C), kde L je zvyšok vzorca -X-R^3 to je zlúčeniny vzorca (I-C-a), je možné pripraviť reakciou medziproduktu vzorca II(c), kde W^1 je vhodná odstupujúca skupina, napríklad atóm halogénu, s derivátom amínu vzorca III(c) v inertnom rozpúšťadle, napríklad tetrahydrofurane, 1,4-dioxane a pod., v prítomnosti vhodnej bázy ako je trietylamín; a následnou reakciou získaného medziproduktu vzorca IV(c) s medziproduktom vzorca V(c) v inertnom rozpúšťadle, ako je acetonitril, 1,4-dioxan a pod., v prítomnosti bázy, ako je uhličitán draselný, hydrid sodný, N,N-diizopropyletylamín a pod.



Poradie vyššie uvedených reakcií môže byť tiež obrátené, to je najskôr môže reagovať medziprodukt vzorca II(c) s medziproduktom vzorca V(c), a potom môže výsledný medziprodukt ďalej reagovať s derivátom vzorca III(c) za získania zlúčeniny vzorca (I-C-a).

Reakčné produkty je možné v prípade potreby z reakčnej zmesi izolovať a ďalej čistiť všeobecne známymi postupmi, ako je extrakcia, kryštalizácia, destilácia, triturácia a chromatografia.

Zlúčeniny vzorca (I-C), kde L je prípadne substituovaná C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{2-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, to je zlúčeniny vzorca (I-C-b), je možné získať najskôr prípravou Grignardovho činidla z medziproduktu vzorca VI(c), kde W^2 je vhodný substituent, ako je atóm halogénu, napríklad brómu, v prítomnosti horčíka v inertnom rozpúšťadle, ako je dietyléter, a následne reakciou uvedeného Grignardovho činidla s medziproduktom vzorca II(c), kde W^1 je vhodná odstupujúca skupina, ako je atóm halogénu napr. chlóru, v inertnom rozpúšťadle napríklad benzénu, za získania medziproduktu vzorca VII(c). Vyššie uvedenú reakciu môže byť vhodné uskutočňovať v inertnej atmosfére napríklad v argóne. Medziprodukt VII(c) je možné izolovať z reakčnej zmesi, alebo použiť generovaný in situ pre reakciu s medziproduktom vzorca III(c) v inertnom rozpúšťadle, ako je 1,4-dioxan a v prítomnosti vhodnej bázy, ako je diizopropyletylamín a pod., čím vznikne zlúčenina vzorca (I-C-b).



Zlúčeniny vzorca (I-C) je možné ďalej pripraviť vzájomnou konverziou iných zlúčenín vzorca (I-C) pomocou známych reakcií na transformáciu funkčných skupín.

Zlúčeniny vzorca (I-C) je možné previesť na zodpovedajúce N-oxidy postupmi opísanými vyššie.

Niektoré vyššie uvedené medziprodukty sú komerčne dostupné alebo je ich možné pripraviť známymi postupmi. Zlúčeniny vzorca (I-C) a niektoré medziprodukty môžu mať vo svojej štruktúre jedno alebo niekoľko stereogénnych centier v R alebo S konfigurácii.

Zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) pripravované vyššie uvedenými postupmi je možné syntetizovať ako zmes stereoizomerných foriem, najmä vo forme racemickej zmesi enantiomérov, ktoré je možné známymi postupmi rozdeliť. Racemické zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) je možné previesť na zodpovedajúce diastereomerné soli pomocou vhodných chirálnych kyselín. Uvedené diastereomerné soli sa následne rozdelia napríklad selektívnou alebo frakčnou kryštalizáciou a čistý enantióm sa potom uvoľní pôsobením bázy. Alternatívnym spôsobom separácie enantiomerných foriem zlúčenín vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) je kvapalinová chromatografia za použitia chirálnej stacionárnej fázy. Uvedené čisté stereochemicky izomerné formy je možné tiež odvodiť od zodpovedajúcich stereochemicky čistých izomerných foriem

príslušných východzích látok, ale za predpokladu, že reakcie prebiehajú stereošpecificky. Pokiaľ sa požaduje špecifický stereoizomér, pripraví sa uvedená zlúčenina výhodne stereošpecifickým postupom prípravy. Tieto metódy výhodne používajú enantiomérne čisté východzie látky.

Odborníkom v tejto oblasti je zrejmé, že vo vyššie opísaných postupoch môže byť potrebné blokovat uvedené funkčné skupiny medziproduktov prípravy zlúčenín vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) chrániacimi skupinami.

Funkčné skupiny, v ktorých je žiadúca ochrana sú napríklad hydroxyskupina, aminoskupina a karboxylová skupina. Vhodné chrániace skupiny hydroxyskupiny sú trialkylsilylová skupina (napr. t-butylmetylsilylová, t-butyldifenylsilylová alebo trimetylsilylová skupina), benzylová skupina a tetrahydropyranylová skupina. Vhodné chrániace skupiny aminoskupín sú t-butyloxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina. Vhodné chrániace skupiny karboxylových kyselín sú C₁₋₆alkylester alebo benzylester.

Chránenie a odchránenie funkčných skupín môže prebiehať pred alebo po danom reakčnom kroku.

Použitie chrániacich skupín je podrobne opísané v knihe Chrániace skupiny v organickej chémii, JWF McOmie, Plenum Press (1973), a Chrániace skupiny v organickej syntéze, 2. vydanie, T. W. Green & P. G. M. Wutz, Wiley Interscience (1991).

Zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) a (I-C) a medziprodukty vzorca (II'-a) prekvapivo vykazujú antiretrovirové účinky, najmä proti HIV (Human Immunodeficiency Virus) (MV), čo je

etologický faktor AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome). Vírus HIV preferenčne infikuje ľudské bunky T-4 a ničí ich, alebo mení ich normálnu funkciu, najmä koordináciu imunitného systému. Výsledkom toho je, že pacient má veľmi znížený počet buniek T-4, ktoré sa navyše nechovajú normálne. Preto imunitný systém nie je schopný boja s infekciami a neoplazmami a HIV infikovaný jedinec zomiera na prípadné infekcie, ako je pneumónia, alebo na rakovinu. Ďalšie stavy spojené s HIV infekciou sú trombocytopénia, roztrúsená skleróza, Kaposiho sarkóm a infekcie centrálnej nervovej sústavy, ktorá sa vyznačuje progresívnou demyelináciou, ktorá vedie k symptómom demencie, ako je progresívna dysartria, ataxia a dezorientácia. HIV infekcia ďalej býva spájaná s periférnou neuropatiou, progresívnou generalizovanou lymfadenopatiou (PGL) a komplexom AIDS (ARC).

Zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) a (I-C) tiež vykazujú aktivitu proti druhu HIV-1, ktorý získal rezistenciu voči známym nenukleosidovým inhibítorm reverznej transkriptázy. A tiež vykazujú minimálnu alebo žiadnu väzbovú afinitu na ľudské α -1 kyslé glykoproteíny.

Odborníci na liečenie HIV sú schopní stanoviť účinnú dennú dávku z výsledkov nasledujúcich testov. Všeobecne ale platí, že účinná denná dávka leží v rozmedzí 0,01 mg/kg až 50 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodnejšie od 0,1 mg/kg až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávku môže byť vhodné podávať ako dva, tri, štyri alebo niekoľko podielov vo vhodných intervaloch v priebehu dňa. Uvedené podiely môžu byť vo forme jednotkovej dávky obsahujúcej napríklad 1 až 1600 mg, najmä 5 až 600 mg aktívnej látky v jednotkovej forme dávky, výhodnejšie 200 až 400 mg látky v jednotkovej forme dávky alebo od 5 do 200 mg

aktívnej zložky v jednotkovej forme dávky, v závislosti na konkrétnej použitej zlúčenine.

Presné dávkovanie zlúčenín podľa predkladaného vynálezu závisí na konkrétnej použitej zlúčenine vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C), konkrétnom liečenom stave, závažnosti liečeného stavu, veku, hmotnosti a celkovej fyzickej kondícii konkrétneho pacienta a komedikácii, čo sú faktory odborníkom v tejto oblasti dobre známe. Navyše je zrejmé, že účinná uvedená denná dávka môže byť znížená alebo zvýšená v závislosti na reakcii liečeného pacienta a/alebo na názore lekára, ktorý predpisuje zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu. Účinné denné dávky uvedené vyššie ako rozmedzie sú preto len vodítkom a rozsah alebo použitie podľa predkladaného vynálezu nemajú žiadnym spôsobom vymedzovať.

Zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) je možné tiež použiť podľa predkladaného vynálezu v kombinácii s inými zlúčeninami vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) alebo s inými antiretrovirálnymi zlúčeninami. Preto sa predkladaný vynález tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich

- (a) zlúčeninu vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C),
- (b) ďalšiu zlúčeninu vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) alebo ďalšiu antiretrovirálnu zlúčeninu, a
- (c) jeden alebo niekoľko polymérov rozpustných vo vode, ako kombinovaných prostriedkov na liečenie HIV.

Uvedené ďalšie antiretrovirálne zlúčeniny môžu byť známe antiretrovirálne zlúčeniny, ako sú nukleosidové inhibítory reverznej transkriptázy, napr. zidovudín (3'-azido-3'-deoxytymidín, AZT), didanosín (dideoxycytidín; ddI), zalcitabín (dideoxycytidín, ddC) alebo lamivudín (3'-tia-2',3'-dideoxycytidín, 3TC) a pod.; nenukleosidové

inhibítory reverznej transkriptázy, ako je suramín, foscarnet sodný (fosfonoformiát trizodný), nevirapín (11-cyklopropyl-5,11-dihydro-4-metyl-6H-dipyrido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ón), sustívy (efavirenz), tacrín (tetrahydroaminoacridín) a pod.; zlúčeniny typu TIBO (tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-ón a tión) napr. (S)-8-chlór-4,5,6,7-tetrahydro-5-metyl-6-(3-metyl-2-butenyl)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tión; zlúčeniny typu α -APA (α -anilínofenylacetamid) napr. α -[(2-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlórbenzenacetamid a pod.; inhibítory TAT, napr. RO-5-3335 a pod.; inhibítory proteáz napr. indinavírus, ritanovírus, sachinavírus a pod.; inhibítory NMDA receptora napr. pentamidín; inhibítory α -glykosidáz napr. kastanospermín a pod.; inhibítory Rnasy H napr. dextran (dextransulfát) a pod.; alebo imunomodulačné činidlá napr. levamizol, tymopentín a pod.

Termín „pevná disperzia“ označuje zmes v pevnom stave (na rozdiel od kvapalnej alebo plynnej zmesi) obsahujúcej aspoň dve zložky, pričom jedna zložka je dispergovaná viacmenej homogénne v druhej zložke alebo zložkách. Pokiaľ je uvedená disperzia zložiek taká, že systém je chemicky a fyzikálne homogénny, alebo tvorí jednu fázu podľa definície termodynamiky, označuje sa tu ďalej ako „pevný roztok“. Pevné roztoky sú výhodné fyzikálne systémy, pretože ich zložky sú obvykle jednoducho biologicky dostupné pre organizmy, ktorým sa podávajú. Túto výhodu je možné pravdepodobne vysvetliť jednoduchosťou, s akou môžu uvedené pevné roztoky tvoriť kvapalné roztoky, keď sa spoja s kvapalným médiom, ako je žalúdočná šťava. Jednoduché rozpúšťanie je možné aspoň čiastočne prisúdiť faktu, že energia potrebná na rozpustenie

zložiek pevného roztoku je nižšia, ako energia potrebná na rozpustenie kryštalickej alebo mikrokryštalickej fázy.

Termín „pevná disperzia“ tiež zahŕňa disperzie, ktoré sú menej homogénne ako pevné roztoky. Tieto disperzie nie sú chemicky a fyzikálne homogénne, alebo obsahujú viac ako jednu fázu. Napríklad termín „pevná disperzia“ sa tiež týka častíc s doménami alebo malými oblasťami, kde je amorfná, mikrokryštalická alebo kryštalická látka (a); alebo amorfná, mikrokryštalická alebo kryštalická látka (b), alebo obidve, dispergované viacmenej homogénne v druhej fáze obsahujúcej (b) alebo (a), alebo pevný roztok roztok obsahujúci (a) a (b). Uvedené domény sú oblasti v časticiach, ktoré sa jasne odlišujú niektorými fyzikálnymi vlastnosťami, majú menšie častice ako zvyšok vzorky a sú distribuované vo vzorke rovnomerne alebo náhodne.

Ako je uvedené vyššie, obsahujú častice podľa predkladaného vynálezu tiež jeden alebo niekoľko polymérov rozpustných vo vode.

Polymér rozpustný vo vode obsiahnutý v časticiach podľa predkladaného vynálezu je polymér, ktorý má viskozitu, keď sa rozpustí pri 20 °C vo vodnom roztoku s koncentráciou 2 % (hmotnosť/objem), 1 až 5000 mPa.s, výhodnejšie 1 až 700 mPa.s, najvýhodnejšie 1 až 100 mPa.s. Polymér rozpustný vo vode môže byť napríklad vybraný zo skupiny, ktorú tvoria

- alkylcelulózy, ako je metylcelulóza
- hydroxyalkylcelulózy, ako je hydroxymetylcélulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a hydroxybutylcelulóza

- hydroxyalkylalkylcelulózy, ako je hydroxyetylmetylcelulóza a hydroxypropylmetylcelulóza
- karboxyalkylcelulózy, ako je karboxymetylcelulóza
- soli alkalických kovov a karboxyalkylcelulóz, ako je karboxymetylcelulóza sodná
- karboxyalkylalkylcelulózy, ako je karboxymetyletylcelulóza
- estery karboxyalkylcelulóz
- škroby
- pektíny, ako je karboxymetylamylopektín sodný
- deriváty chitínu, ako je chitosan
- di-, oligo- a polysacharidy, ako je trehalóza, cyklodextríny a ich deriváty, alginová kyselina, jej soli s alkalickými kovmi a amoniakom, karagény, galaktomanany, tragant, agar-agar, klovatina (arabská guma), guarová guma a xantátová guma
- polyakrylové kyseliny a ich soli
- polymetakrylová kyselina, jej soli a estery, kopolyméry metakrylátu
- polyvinylalkohol
- polyalkylenoxidy, ako je polyetylénoxid a polypropylénoxid a kopolyméry etylénoxidu a propylénoxidu.

Výhodný polymér rozpustný vo vode je Eudragit E[®] a hydroxypropylmetylcelulózy (HPMC).

Uvedený Eudragit E[®] (Röhm GmbH, Nemecko) je amínoalkyl-metakrylátový kopolymér, konkrétnejšie kopolymér poly(butyl-metakrylát, (2-dimetylaminoetyl)metakrylát, metylmetakrylát) (1:2:1). Tento bázický polymetakrylát je rozpustný v žalúdočnej šťave do pH 5. Výhodný je Eudragit E[®] 100, čo je Eudragit E[®] bez rozpúšťadla, v pevnom stave.

Uvedená HPMC obsahuje dostatok hydroxypropylových skupín a metoxyskupín na zaistenie rozpustnosti vo vode. Vo vode sú všeobecne rozpustné HPMC s molárnym stupňom metoxysubstitúcie od 0,8 do 2,5 a hydroxypropylsubstitúcie od 0,05 do 3,0. Stupeň metoxysubstitúcie je priemerný počet metyléterových skupín na jednotku anhydroglukózy v molekule celulózy. Stupeň hydroxypropylsubstitúcie je priemerný počet molov propylénoxidu, ktorý zreagoval s každou jednotkou anhydroglukózy v molekule celulózy. Hydroxypropylmetylcelulóza je v Spojených štátoch používaný názov hypromelózy (pozri Martindale, Extra Pharmacopoeia, 29. vydanie, str. 1435). V štvormiestnom čísle „2910“ znamenajú prvé dve číslice približné percento metoxylových skupín a tretia a štvrtá číslica znamená približné percento hydroxypropoxylových skupín; 5 mPa.s je hodnota udávajúca viskozitu 2% vodného roztoku pri 20 °C.

Na profil uvoľňovania mletého extrudátu aj jeho fyzikálne vlastnosti ma vplyv molárna hmotnosť HPMC. Požadovaný profil uvoľňovania je preto možné nastaviť výberom HPMC vhodnej molárnej hmotnosti; na rýchle uvoľnenie aktívnej zložky z častíc je vhodná nízka molárna hmotnosť polyméru. Vysoká molárna hmotnosť HPMC potom umožňuje dlhodobé uvoľňovanie farmaceutickej dávkovej formy. Molárna hmotnosť éteru celulózy rozpustného vo vode je obvykle vyjadrená viskozitou pri 20°C vodného roztoku obsahujúceho 2 % hmotnostné uvedené polyméru. Vhodné HPMC sú tie, ktoré majú viskozitu od 1 do 100 mPa.s, najmä 3 až 15 mPa.s, výhodne okolo 5 mPa.s. Najvýhodnejšia je komerčne dostupná HPMC 2910 majúca viskozitu 5 mPa.s, pretože poskytuje častice, z ktorých je možné pripraviť výborné dávkovacie formy zlúčenín vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C), čo bude diskutované nižšie v experimentálnej časti.

Hmotnostný pomer látky (a) (to je antivírusová zlúčenina) k látke (b) (to je polymér rozpustný vo vode) je v rozmedzí 1:1 až 1:899, vhodne 1:1 až 1:100, vhodnejšie 1:1 až 1:5. V prípade pomeru zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) ku HPMC 2910 5 mPa.s je uvedený pomer vhodne 1:1 až 1:3 a optimálne je 1:1,5 (alebo 2:3). Najvýhodnejší hmotnostný pomer zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) k polyméru rozpustnému vo vode môže odborník v tejto oblasti stanoviť priamymi experimentami. Spodná hranica je daná praktickými dôvodmi. V praxi je pri danom množstve terapeuticky účinnej zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) (od 1 mg do 1000 mg na jednotku dávkovej formy, vhodne 200 mg až 400 mg alebo 5 až 200 mg na jednotku dávkovej formy) spodná hranica pomeru daná maximálnym množstvom zmesi, ktorú je možné spracovať do formy jednej dávky použiteľnej veľkosti. Pokiaľ je relatívne množstvo polyméru rozpustného vo vode veľmi vysoké, bude absolútne množstvo zmesi potrebné na dosiahnutie terapeutickkej koncentrácie veľmi veľké na spracovanie do jednej tobolky alebo tablety. Maximálna hmotnosť tablety je napríklad 1 g a z nej môže extrudát tvoriť maximálne 90 % hmotnostných. Preto dolná hranica množstva zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) proti polyméru rozpustnému vo vode bude 1:899 (1 mg zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) + 899 mg polyméru rozpustného vo vode).

Na druhú stranu, pokiaľ je pomer veľmi vysoký, znamená to relatívne veľké množstvo zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) v porovnaní s množstvom polyméru rozpustného vo vode, a potom je tu riziko, že sa zlúčenina vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) nebude dostatočne rozpúšťať v polyméri rozpustnom vo vode, a tak nebude dosiahnutá potrebná biologická dostupnosť. To, ako sa zlúčenina rozpustila v polyméri rozpustnom vo vode,

je možné často sledovať vizuálne: pokiaľ je extrudát číry, potom je pravdepodobné, že sa zlúčenina v polyméri rozpustnom vo vode celkom rozpustila. Je treba zmieniť, že horný limit 1:1, môže byť pre niektoré zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) a niektoré polyméry rozpustné vo vode podhodnotený. Preto vynález zahŕňa aj pevné disperzie s pomerom (a):(b) väčším ako 1:1, aj keď nie sú v experimentálnej časti, aj keď je ich možné jednoducho pripraviť.

Častice podľa predkladaného vynálezu je možné pripraviť tak, že sa najskôr pripraví pevná disperzia zložiek, ktorá sa potom prípadne melie. Na prípravu pevných disperzií existuje rad techník, ako je napríklad extrúzia taveniny, sušenie rozstrekom a odparovanie roztoku, pričom výhodná je extrúzia taveniny.

Proces extrúzie taveniny zahŕňa nasledujúce kroky:

- a) zmiešanie zložiek (a) a (b),
- b) prípadne zmiešanie takto získanej zmesi s prísadami,
- c) zahrievanie takto získanej zmesi, dokiaľ sa nezíska homogénna tavenina,
- d) pretlačenie takto získanej zmesi cez jednu alebo niekoľko hubíc; a
- e) ochladenie taveniny, dokiaľ nestuhne.

Termín „tavenina“ a „tavenie“ býva chápaný veľmi široko. Pre naše účely neznamenujú tieto termíny len prechod z pevného stavu do stavu kvapalného, ale môžu tiež označovať prechod do stavu skla a gumy, čo umožňuje jednej zložke zmesi viacmenej homogénne rozptýlenie v zložke druhej. V niektorých prípadoch sa jedna zložka rozpustí a druhá sa dá rozpustiť do taveniny, čím vznikne roztok, ktorý môže po ochladení vytvoriť pevný roztok s výhodnými rozpúšťacími vlastnosťami.

Jedným z najdôležitejších parametrov extrúzie taveniny je teplota, pri ktorej sa prevádzkuje extrudér taveniny. Bolo zistené, že prevádzková teplota môže byť v rozmedzí 20 °C až 300 °C, výhodnejšie 70 °C až 250 °C. Spodná teplota závisí na rozpustnosti zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) v polyméri rozpustnom vo vode a na viskozite zmesi. Pokiaľ zlúčenina vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) nie je celkom rozpustená v polyméri rozpustnom vo vode, extrudát nemá požadovanú biologickú dostupnosť; pokiaľ je viskozita zmesi príliš vysoká, je extrúzia taveniny veľmi obtiažna. Pri teplotách nad 300 °C sa môže polymér rozpustný vo vode v neprijateľnom rozsahu rozkladať. Je možné poznamenať, že pri teplotách do 300 °C sa nie je nutné obávať rozkladu zlúčenín vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C). Odborník v tejto oblasti jednoducho určí použitie vhodného rozmedzia teplôt.

Dôležitá je aj rýchlosť pretláčania, pretože aj pri pomerne nízkych teplotách sa polymér rozpustný vo vode môže, pokiaľ zostane v kontakte s vykurovacím článkom veľmi dlho, začať rozkladať.

Odborník v tejto oblasti je schopný v rámci vyššie uvedených rozmedzí parametre procesu extrúzie taveniny optimalizovať. Pracovná teplota je tiež daná typom extrudéra alebo konfiguráciou použitého extrudéra. Väčšinu energie potrebnú na tavenie, miešanie a rozpúšťanie zložiek v extrudéri môžu dodať vykurovacie články. Ale veľkú časť energie môže zmesi tiež dodať trenie materiálu v extrudéri, ktoré môže podporiť aj vznik homogénnej taveniny zložiek.

Odborník v tejto oblasti jednoducho na prípravu predmetu predkladaného vynálezu určí vhodný extrudér, ako je napríklad

jednoskrutkový extrudér, dvojskrutkový extrudér alebo viacskrutkový extrudér.

Pevné disperzie poskytuje tiež sušenie zložiek rozstrekom, ktoré môže byť vhodnou alternatívou k extrúzii taveniny najmä v prípadoch, keď polymér rozpustný vo vode nie je dostatočne stabilný, aby odolal podmienkam extrúzie a tiež pokiaľ je možné z pevnej disperzie účinne odstrániť zvyškové rozpúšťadlo. Ďalšou možnosťou je príprava roztoku zložiek, naliatie uvedeného roztoku na veľký povrch za vzniku tenkého filmu a odparenie rozpúšťadla.

Pevná disperzia ako produkt sa melie na častice s veľkosťou menšou ako 1500 μm , vhodne menšou ako 400 μm , výhodnejšie menšou ako 250 μm a najvýhodnejšie menšou ako 125 μm . Veľkosť častíc je dôležitým faktorom na stanovenie rýchlosti, s akou je možné vyrábať danú dávkovaciú formu vo veľkom. Napríklad pre tobolky sa môže veľkosť častíc vhodne pohybovať od 100 do 1500 μm ; pre tablety je veľkosť častíc vhodne menšia ako 250 μm . Čím menšie sú častice, tým vyššia môže byť rýchlosť tabletovania bez vzniku negatívnych účinkov na kvalitu tabliet. Distribúcia veľkosti častíc je taká, že 70 % hmotnostných častíc má priemer v rozmedzí 50 μm až 1400 μm , vhodne 50 μm až 200 μm , výhodnejšie 50 μm až 150 μm a najvýhodnejšie od 50 μm do 125 μm . Častice uvedenej veľkosti je možné získať ich preosievaním cez nominálne štandardné testovacie sitá opísané v knihe CRC Handbook, 64. vydanie, str. F-114. Nominálne štandardné sitá sa označujú hodnotami priemeru otvorov/ôk (μm), DIN 4188 (mm), ASTM E 11-70 (No), Tyler® (mesh) alebo BS 410 (mesh). V tomto opise a nasledujúcich nárokoch sa veľkosti častíc označujú odkazom na

priemer otvorov/ôk v μm a na zodpovedajúce číslo sita podľa ASTM E11-70 normy.

Výhodné sú častice, kde je zlúčenina vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) v nekryštalickej fáze, ktorá má podstatne rýchlejšiu rozpustnosť ako niektoré alebo všetky zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) v mikrokryštalickej alebo kryštalickej forme.

Pevná disperzia je vhodne vo forme pevného roztoku obsahujúceho zložky (a) a (b). Alternatívne môže byť vo forme disperzie, v ktorej je amorfná alebo mikrokryštalická zložka (a) alebo amorfná alebo mikrokryštalická zložka (b) dispergovaná viacmenej rovnomerne v pevnom roztoku obsahujúcom zložku (a) a (b).

Výhodné častice sú tie, ktoré je možné získať extrúziou taveniny zložiek a mletím a prípadne preosievaním. Konkrétnejšie sa predkladaný vynález týka častíc tvorených pevným roztokom obsahujúcim dva hmotnostné diely zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C) a tri hmotnostné diely hydroxypmpylmetylcelulózy HPMC 2910 5 mPa.s, ktorý je možné získať zmiešaním uvedených zložiek, extrúziou taveniny pri teplote v rozmedzí 20 °C až 300 °C, mletím extrudátu a prípadne preosievaním takto získaných častíc. Príprava je jednoduchá na uskutočnenie a poskytuje častice zlúčeniny vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C), ktoré neobsahujú organické rozpúšťadlo.

Vyššie opísané častice môžu ďalej obsahovať jednu alebo niekoľko farmaceuticky prijateľných prísad, ako je napríklad plasticizér, príchúť, farbivo, konzervačná látka a pod.

Uvedené prísady nesmú byť termolabilné, inými slovami nesmú podliehať pri pracovnej teplote extrudéra taveniny rozkladu.

V predkladaných prostriedkoch obsahujúcich zlúčeninu vzorca (I-A), (I-B) alebo (I-C); HPMC 2910 5 mPa.s; je množstvo plasticizéru s výhodou malé, v radoch 0 % až 15 % hmotnostných, výhodne menej ako 5 % hmotnostných. Pri použití iných polymérov rozpustných vo vode je možné plasticizéry použiť v iných množstvách, často vyšších, pretože nižšie uvedené plasticizéry znižujú teplotu, pri ktorej vzniká tavenina zmesi zložky (a), (b) a plasticizéru, a toto zníženie teploty tavenia je výhodné, pokiaľ má polymér obmedzenú tepelnú stabilitu. Vhodné plasticizéry sú farmaceuticky prijateľné látky, napr. nízkomolekulárne polyalkoholy, ako je etylénglykol, propylénglykol, 1,2-butylénglykol, 2,3-butylénglykol, styrénglykol; polyetylénglykoly, ako je dietylénglykol, trietylénglykol, tetraetylénglykol; ďalšie polyetylénglykoly s molárnou hmotnosťou nižšou ako 1000 g/mol; polypropylénglykoly s molárnou hmotnosťou nižšou ako 200 g/mol; glykolétery, ako je monoizopropyléter monopropylénglykolu; monoetyléter propylénglykolu; monoetyléter dietylénglykolu; esterové plasticizéry, ako je laktát sorbitolu, etyllaktát, butyllaktát, etylglykolát, allylglykolát; a amíny, ako je monoetanolamín, dietanolamín, trietanolamín, monoizopropanolamín; trietylénatetramín, 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol a pod. Výhodné sú nízkomolekulárne polyetylénglykoly, etylénglykol, nízkomolekulárne polypropylénglykoly a najmä propylénglykol.

Akonáhle sa získa extrudát, môže sa mlieť a preosievať a môže sa použiť ako zložka na prípravu farmaceutických dávkovacích foriem.

Častice podľa predkladaného vynálezu sa môžu formulovať do farmaceutických dávkovacích foriem obsahujúcich terapeuticky účinné množstvo častíc. Aj keď sa ako prvá alternatíva uvažujú farmaceutické formy na orálne podávanie, ako sú tablety a tobolky, môžu sa častice podľa predkladaného vynálezu použiť tiež na prípravu farmaceutických dávkovacích foriem napríklad na rektálne podávanie. Môžu sa vyrobiť pomocou bežných tabletovacích postupov za použitia bežných prísad alebo excipientov a na bežných tabletovacích strojoch.

Ako bolo uvedené vyššie, účinná antivírusová dávka zlúčeniny všeobecného vzorca I-A, I-B alebo I-C sa pohybuje medzi 1 mg až 1000 mg na jednotkovú dávkovaciu formu a s výhodou 200 až 400 mg alebo 5 až 200 mg na jednotkovú dávkovaciu formu v závislosti na konkrétnej použitej zlúčenine. Pokiaľ sa uvažuje hmotnostný pomer (a):(b) asi 1:1, potom to znamená, že jedna dávkovacia forma bude vážiť najmenej 10 až 800 mg. Aby sa zjednodušilo prehítanie takej dávkovacej formy pre savcov, je výhodné pripraviť dávkovaciu formu, najmä tabletu, vo vhodnom tvare. Tablety, ktoré sa môžu pohodlne prehltnúť, majú teda s výhodou podlhovastý tvar, skôr ako guľatý tvar. Zvlášť výhodné sú dvojvyduté oblé tablety.

Ako bude podrobnejšie diskutované ďalej, tablety potiahnuté filmom sú vhodnejšie, pretože je ich možné jednoduhšie prehltnúť.

Tablety, ktoré poskytujú okamžité uvoľňovanie zlúčeniny vzorca I-A, I-B alebo I-C po orálnom podaní a ktoré majú dobrú biologickú využiteľnosť, sú navrhnuté takým spôsobom, že sa rýchlo rozpadajú v žalúdku (okamžité uvoľnenie) a tak že častice, ktoré sa takto uvoľnia, sa udržujú navzájom oddelené tak, že sa nespájajú, a nedosahujú sa vysoké lokálne

koncentrácie zlúčeniny vzorca I-A, I-B alebo I-C a nevzniká možnosť zrážania liečiva (biologická využiteľnosť). Požadovaný účinok sa môže dosiahnuť homogénnou distribúciou menovaných častíc v zmesi disintegrantu a riedidla.

Medzi vhodné disintegračné činidlá patria látky, ktoré majú vysoký koeficient expanzie. Medzi príklady takých látok patria hydrofilné, nerozpustné alebo nie dobre vo vode rozpustné zosietené polyméry, ako je krosopovidón (zosietený polyvinylpyrrolidón) a kroskarmelóza (zosietená sodná soľ karboxymetylcelulózy). Množstvo disintegrantu v tabletách s okamžitým uvoľnením podľa predkladaného vynálezu sa môže obvykle pohybovať v rozmedzí 3 až 15 % hmotnostných a s výhodou 7 až 9 % hmotnostných, najmä 8,5 % hmotnostného.

Toto množstvo je vyššie, ako je pre tablety obvyklé, aby sa zaistilo, že sa častice rozptýlia vo veľkom objeme obsahu žalúdka po prehltnutí. Pretože z povahy disintegračných činidiel vyplýva, že pokiaľ sa použijú vo väčšom množstve, pomocou nich sa získajú prostriedky s predĺženým uvoľňovaním, je výhodné ich riediť inertnou látkou, ako je riedidlo alebo plnivo.

Ako riedidlá alebo plnivá sa môžu použiť rôzne látky. Príklady sú za rozstrekovania sušená alebo bezvodová laktóza, sacharóza, dextróza, mannitol, sorbitol, škrob, celulóza (napríklad mikrokryštalická celulóza Avicel™), dihydrátovaný alebo bezvodový dihydrogénfosforečnan vápenatý, a ďalšie látky, ktoré sú v tejto oblasti techniky známe a ich zmesi. Medzi výhodné patrí komerčne dostupná za rozstrekovania sušená zmes monohydrátu laktózy (75 %) s mikrokryštalickou celulózou (25 %), ktorá je komerčne dostupná pod názvom Microcelac™. Množstvo riedidla alebo plniva v tabletách sa môže obvykle

pohybovať v rozmedzí 20 % až 40 % hmotnostných a s výhodou 25 až 32 % hmotnostných.

Tablety môžu obsahovať jednu alebo viac ďalších bežných prísad, ako sú spojivá, pufrujúce látky, lubrikanty, látky zjednodušujúce kĺzanie, zahusťovacie činidlá, sladidlá, príchute a farbivá. Niektoré prísady môžu slúžiť pre viac účelov.

Lubrikanty a činidlá zjednodušujúce kĺzanie sa môžu použiť pri výrobe určitých dávkovacích foriem a obvykle sa použijú pri príprave tabliet. Medzi príklady lubrikantov a látok zjednodušujúcich kĺzanie patria hydrogenované rastlinné oleje, napríklad hydrogenovaný olej zo semien bavlníka, stearát horečnatý, kyselina stearová, laurylsulfát sodný, laurylsulfát horečnatý, koloidný oxid kremičitý, mastenec a ich zmesi a ďalšie látky, ktoré sú v tejto oblasti techniky známe. Medzi významné lubrikanty a činidlá zjednodušujúce kĺzanie patrí stearát horečnatý a zmesi stearátu horečnatého s koloidným oxidom kremičitým. Výhodnými lubrikantami sú hydrogenovaný rastlinný olej typu I, najvýhodnejšie hydrogenovaný, dezodorizovaný olej zo semien bavlníka (komerčne dostupný od Karlshamns ako Akofine NFTM (skôr nazývaný ako SterotexTM)). Lubrikanty a látky zjednodušujúce kĺzanie obvykle tvoria 0,2 až 7,0 % z celkovej hmotnosti tablety.

Do tabliet podľa predkladaného vynálezu sa môžu tiež pridať ďalšie prísady, ako sú farbivá a pigmenty. Medzi farbivá a pigmenty patrí oxid titaničitý a potravinárske farbivá. Farbivo je prípadnou zložkou tablety podľa predkladaného vynálezu, ale pokiaľ sa farbivo použije, môže

podľa predkladaného vynálezu tvoriť až 3,5 % z celkovej hmotnosti tablety.

Ďalšími prípadnými zložkami kompozícií podľa predkladaného vynálezu sú príchute a môžu byť vybrané zo syntetických olejov s príchutou a príchutových aromatických alebo prírodných olejov, extraktov z listov rastlín, kvetov, ovocia a tak podobne a ich kombinácií. Medzi tieto látky patrí škoricový olej, olej z libačky položenej, mäťový olej, olej z bobkového listu, anízový olej, eukalyptus alebo tymiánový olej. Vhodné sú tiež príchute, ako je vanilka, citrusový olej, vrátane citrónového, pomarančového, grepového, limetového a grepfruitového oleja a ovocné esencie, vrátane jablčnej, banánovej, hruškovej, broskyňovej, jahodovej, malinovej, čerešňovej, slivkovej, ananásovej, marhuľovej esencie a tak ďalej. Množstvo príchute môže závisieť na mnohých faktoroch, vrátane požadovaného organoleptického efektu. Obvykle bude príchuť prítomná v množstve 0 až 3 % hmotnostné.

Tablety podľa predkladaného vynálezu môžu byť ďalej potiahnuté filmom na zlepšenie chuti a zároveň na zjednodušenie prehĺtania a elegantného vzhľadu. Veľa vhodných polymérnych potahovacích materiálov tvoriacich film je odborníkom v tejto oblasti známych. Výhodným materiálom tvoriacim film je hydroxypropylmetylcelulóza HPMC, najmä BPMC 2910 5 mPa.s. Ďalšími vhodnými polymérmi tvoriacimi film sú napríklad hydroxypropylcelulóza, kopolyméry akrylát-metakrylát. Okrem polyméru tvoriaceho film môže potah filmu ďalej obsahovať zmäkčovadlo (napríklad propylénglykol) a prípadne pigment (napríklad oxid titaničitý). Suspenzia tvoriaca film môže tiež obsahovať mastenec ako antiadhéznú látku. V tabletách s okamžitým uvoľnením podľa predkladaného

vynálezu je potah z filmu tenký a v zmysle hmotnosti tvorí menej ako 3 % hmotnostné z celkovej hmotnosti tablety.

Výhodné dávkovacie formy sú tie, kde hmotnosť častíc je najmenej 40 % z celkovej hmotnosti celej dávkovacej formy, keď riedidlo tvorí 20 až 40 % a disintegrant tvorí 3 až 10 % a zvyšok tvorí jedna alebo viac prísad opísaných vyššie.

Predkladaný vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy častíc opísaných vyššie, ktorý sa vyznačuje tým, že sa zmiesia zložky, menovaná zmes sa extruduje pri teplote 20 až 300 °C, extrudát sa rozomelie a častice sa prípadne preosejú.

Predkladaný vynález sa tiež týka pevných disperzií, ktoré je možné získať extrúziou taveniny obsahujúcej

(a) zlúčeninu vzorca I-A, I-B alebo I-C alebo jeden z jej stereoizomérov alebo zmes dvoch alebo viac jej stereoizomérov a

(c) jeden alebo viac farmaceuticky prijateľných polymérov rozpustných vo vode.

Podľa iného aspektu predkladaný vynález poskytuje spôsob prípravy farmaceutickej dávkovacej formy opísanej vyššie, vyznačujúci sa tým, že sa zmiesi terapeuticky účinné množstvo častíc opísaných vyššie, s farmaceuticky prijateľnými prísadami a zmes sa stlačí do tabliet alebo sa naplní do toboliek.

Predkladaný vynález sa ďalej týka častíc opísaných vyššie na použitie pri príprave farmaceutickej dávkovacej formy na orálne podávanie savcom trpiacim vírusovou infekciou, kde sa s výhodou jedna taká dávkovacia forma môže podávať menovanému savcovi raz za deň.

Predkladaný vynález sa ďalej týka použitia častíc podľa predkladaného vynálezu pri liečení vírusových infekcií savcov, ktorý zahŕňa podávanie antivírusovo účinného množstva zlúčeniny I-A, I-B alebo I-C menovanému savcovi, s výhodou v jednej orálnej dávkovacej forme, ktorá sa môže podávať raz za deň.

Predkladaný vynález sa tiež týka farmaceutického balenia vhodného na komerčný predaj obsahujúceho nádobku, orálnu dávkovaciu formu zlúčeniny I-A, I-B alebo I-C opísanej vyššie, spoločne s príbalovým letákom.

Ďalej budú nasledovať príklady, ktoré sú určené na ilustráciu predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

1. Zlúčeniny vzorca (I-A)

1.A. Príprava medziproduktov

Príklad 1.A1

a) Do horčíku (0,102 mol) v 1,1-dietyléteri (60 ml) sa po kvapkách pridá roztok 2,6-dichlórbenzylchloridu (0,102 mol) v 1,1-dietyléteri (10 ml). Reakcia sa spustí pridaním 2 kvapiek 1,2-dibrómetanu. Po vymiznutí väčšiny horčíku sa pridá 2,4,6-trichlórpyrimidín (0,051 mol) v 1,1-dietyléteri (30 ml). Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesi CH_2Cl_2 /hexan (1/2). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 3,3 g (21 %) 2,4-dichlór-6-[(2,6-dichlórphenyl)metylpyrimidínu (medziprodukt 1; teplota tavenia: 106-107 °C).

b) Medziprodukt 1 (0,0081 mol) sa zahrieva v 2-propanole (100 ml) do úplného rozpustenia. Roztok sa potom prevedie do tlakovej nádoby a 20 minút sa do zmesi zavádza plynný amoniak. Zmes sa potom 16 hodín zahrieva na 80 °C. Rozpúšťadlo sa odparí za získania dvoch zlúčenín: 2-chlór-6-[(2,6-dichlór-fenyl)metyl]-4-pyrimidínamínu (medziprodukt 2) a 4-chlór-6-[(2,6-dichlór-fenyl)metyl]-2-pyrimidínamínu (medziprodukt 3).

Príklad 1.A2

a) Do zmesi (±)-etyl-2,6-dichlór-fenyl- α -metyl-p-oxobutanoátu (0,02 mol) a 1M roztoku etoxidu sodného v etanole, (0,040 mol; 40 ml) sa pridá močovina (0,03 mol) a reakčná zmes sa cez noc mieša a zahrieva do varu. Rozpúšťadlo sa odparí, pridá sa voda a zmes sa neutralizuje 0,3N octovou kyselinou. Vznikne zrazenina, ktorá sa oddelí filtráciou a prevrství sa éterom a potom vodou, opäť sa oddelí filtráciou a vysuší za získania 2,2 g (39 %) 6-[(2,6-dichlór-fenyl)metyl]-5-metyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndiónu (medziprodukt 4).

b) Zmes medziproduktu 4 (0,0095 mol) a fosforylchloridu (50 ml) sa cez noc mieša a zahrieva do varu. Prebytok fosforylchloridu sa potom odparí a k zvyšku sa pridá voda a ľad. Vznikne biela zrazenina, ktorá sa oddelí filtráciou a vysuší. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie dichlórmetanom. Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 2,06 g (67 %) 2,4-dichlór-6-[(2,6-dichlór-fenyl)metyl]-5-metylpyrimidínu (medziprodukt 5).

c) Z medziproduktu 5 sa postupom opísaným v príklade Alb pripraví

4-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl-5-metyl-2-pyrimidínamin (medziprodukt 6) a 2-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl-5-metyl-4-pyrimidínamin (medziprodukt 7).

Príklad 1.A3

a) Do miešaného roztoku hydrochloridu 2,6-dichlórbenzén-etanimidamídu (1:1; 0,0042 mol) v etanole (20 ml) sa potom po kvapkách pridá roztok sodíka (0,013 mol) v etanole (10 ml) a potom dietylesť propandiovej kyseliny (0,0109 mol). Reakčná zmes sa 4 hodiny mieša a zahrieva do varu a potom sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Po pridani ďalšieho ekvivalentu dietylesťteru propandiovej kyseliny sa zmes cez noc mieša a zahrieva do varu. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí vo vode a okyslí 1N kyselinou chlór vodíkovou. Vzniknutá pevná látka sa oddelí filtráciou, premyje vodou a vysuší, získa sa 0,87 g (76,4 %) 2-[(2,6-dichlórfenyl)metyl-4,6-pyrimidíndiola (medziprodukt 8).

b) Z medziproduktu 8 sa postupom opísaným v príkladoch Alb), A2b) a A2c) pripraví 6-chlór-2-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyrimidínamin (medziprodukt 9).

Príklad 1.A4

Do roztoku medziproduktu 1 (0,008 mol) v 1,4-dioxane (20 ml) sa v atmosfére argónu pridá 4-amino-1-butanol (1,57 ml). Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie gradientom dichlórmetan/metanol od 100/0 do 98/2). Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 2,05 g zmesi

4-[[2-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]pyrimidiny]amino]-1-butanola (medziprodukt 10) a 4-[[4-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidinylamino]-1-butanola (medziprodukt 11).

Príklad 1.A5

a) Do roztoku 2,6-dichlórfenola (0,035 mol) v tetrahydrofurane (100 ml) sa pridá 10% roztok hydroxidu draselného v etanole (0,035 mol) a k tejto zmesi sa za miešania pridá 2,4,6-trichlóropyrimidín (0,044 mol). Zmes sa mieša cez noc pri 60 °C, potom sa rozloží roztokom NaOH a vodná vrstva sa niekoľkokrát extrahuje EtOAc. Organické vrstvy sa spoja a premyjú 3N roztokom NaOH a nasýteným roztokom chloridu sodného a zahustia sa. Zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi dichlórmetan/hexan. Zrazenina sa oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 5,98 g 2,4-dichlór-6-(2,6-dichlórfenoxy)pyrimidínu (55 %; medziprodukt 12).

b) Reakcia sa uskutočňuje v atmosfére argónu. Do roztoku 2,4-dichlóropyrimidínu (0,0664 mol) v 1,4-dioxane (100 ml) sa pridá 2,4,6-trimetylanilín (0,0678 mol) a potom N,N-di(1-metyletyl)etanamín (0,0830 mol). Reakčná zmes sa 4 dni mieša a zahrieva do varu, rozpúšťadlo sa potom odparí, zvyšok sa rozpustí v dichlórmetane, premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší síranom sodným, filtruje a odparí za získania 17,1 pevného zvyšku. Táto pevná látka sa rozpustí v zmesi dichlórmetanu a hexanu (1:1; 150 ml) a výsledný roztok sa zahustí na 100 ml a zmes sa potom filtruje. Zvyšok sa chromatograficky čistí na stacionárnej fáze KP-Sil (eluent: dichlórmetan). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí. Menej polárne frakcie sa 3 hodiny miešajú v dichlórmetane, zmes sa potom filtruje, získa sa 0,44 g 4-chlór-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-2-pyrimidinamínu

(medziprodukt 10). Druhá frakcia sa rekryštalizuje z acetonitrilu, oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 2-chlór-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-4-pyridinamín (medziprodukt14).

Príklad 1.A6

Do zmesi 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (0,00135 mol) a dichlórmetanu (19 ml) sa pridá 1 ml pyridínu. Za chladenia v ľadovom kúpeli sa po kvapkách pridá roztok chlórétanoylchloridu (0,001375 mol) v dichlórmetane (0,5 ml). Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa pridá ďalší roztok chlórétanolchloridu (0,00625 mol) v dichlórmetane (0,5 ml). Zmes je cez noc v chladničke, rozpúšťadlo sa odparí, k zvyšku sa pridá roztok uhličitanu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetanom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší, filtruje a zahustí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: zmes dichlórmetan/metanol/NH₄OH 99/1/0,1). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 0,22 g (36,5 %) 2-chlór-N-[6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl-2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]acetamídu (medziprodukt 13).

Príklad 1.A7

Zmes 4-[(4-chlór-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrila (0,005 mol), nitrila tetrafluórodborátu (0,0025 mol) a acetonitrila (5 ml) sa mieša 4 hodiny pri teplote miestnosti. Zmes sa za chladenia drveným ľadom rozloží pridaním nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného (50 ml) a vytemperuje sa na teplotu miestnosti. Vzniknutá žltá zrazenina sa oddelí filtráciou, zakotví sa na silikagél a chromatograficky čistí (eluent: 30 %, 50 %, 60 %, 70 % dichlórmetanu v hexane). Požadované

frakcie sa odparia a zvyšok sa vysuší, získa sa 0,89 g (64 %) 3-nitro-4-[(4-chlór-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrila (medziprodukt 15).

Príklad 1.A8

V tlakovej nádobe sa 24 hodín zahrieva zmes 2,6-dichlór-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-4-pyrimidínaminu (0,00376 mol), 2,0M roztoku amoniaku v 2-propanole (25 ml) a 0,5M roztoku amoniaku v dioxane (25 ml) na teplotu 110-115 °C. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na stacionárnej fáze Biotage (eluent: 1:1 dichlórmetan:hexan). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa zmes 0,523 g 2-chlór-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)-4,6-pyrimidíndiamínu (medziprodukt 53) a 0,101 g 6-chlór-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)-2,4-pyrimidíndiamínu (medziprodukt 16).

Príklad 1.A9

a) Zmes 2,4,6-dichlór-1,3,5-triazínu (0,07440 mol) a tetrahydrofuranu (100 ml) sa spojí a ochladí v atmosfére argónu na teplotu -75 °C. Potom sa pridá 4-amínobenzonitril (0,07440 mol) a roztok sa mieša pri -75 °C 4 hodiny. Potom sa po kvapkách pridá trietylamín (0,07440 mol) a reakčná zmes sa pomaly vytemperuje na teplotu miestnosti a mieša sa 3 dni. Potom sa pridá 1,4-dioxan (100 ml), vzniknutá zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje tetrahydrofuranom a vysuší, získa sa výťažok 12,74 g 4-[(4,6-dichlór-1,3,5-triazín-2-yl)amino]benzonitrila (medziprodukt 17).

b) Zmes NaH (0,0113 mol), CH₃CN (30 ml) a 2,6-dichlórfenola (0,0113 mol) sa mieša 15 minút v atmosfére argónu. Potom sa pridá medziprodukt 17 (0,0113 mol) a reakčná zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa rozloží ľadovou vodou (30 ml) a filtruje sa. Zrazenina vzniknutá vo filtráte sa oddelí filtráciou, získaná pevná látka sa premyje vodou a acetonitrilom, potom sa vysuší, získa sa 0,62 g (14,0 %) 4-[[4-chlór-6-(2,6-dichlórfenoxy)-1,3,5-triazín-2-ylamino]benzonitrila (medziprodukt 18).

c) Do roztoku 2-chlór-6-metylbenzénamínu (0,00714 mol) v 1,4-dioxane (20 ml) sa v atmosfére argónu pridá N,N-diizopropyletylamín (0,00714 mol). Potom sa pridá roztok medziproduktu 17 (0,00714 mol) v 1,4-dioxane (5 ml) a reakčná zmes sa 24 hodín mieša a zahrieva do varu. Rozpúšťadlo sa odparí a pridá sa dichlórmetan. Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vzniknutá zrazenina sa oddelí filtráciou, získa sa 0,56 g (21,1 %) 4-[[4-chlór-6-[(2-chlór-6-metyl-fenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila (medziprodukt 19).

Príklad 1.A10

a) Do 1,4-dioxanu (50 ml) sa v atmosfére argónu pridá 2,4,6-trichlór-1,3,5-triazín (0,0266 mol). Roztok sa mieša, dokiaľ nie je homogénny, potom sa pridá 2,6-dichlórbenzénamín (0,0266 mol) a K₂CO₃ (0,0362 mol) a reakčná zmes sa mieša 3 dni pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí, k zvyšku sa pridá voda a vodná fáza sa extrahuje dichlórmetanom. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší uhličitanom draselným, filtruje a filtrát sa

odparí, získa sa 7,52 g (91,2 %) N-(2,6-dichlórfenyl)-4,6-dichlór-1,3,5-triazín-2-amínu (medziprodukt 20).

b) Do medziproduktu 20 (0,0243 mol) sa v atmosfére argónu pridá 1,4-dioxan (50 ml), 4-kyanoanilín (0,0243 mol) a N,N-diizopropyletylamín (0,0243 mol). Reakčná zmes sa 1 týždeň mieša a zahrieva do varu. Zmes sa potom ochladí, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší uhličitanom draselným, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa mieša v zmesi dichlórmetanu a nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, vzniknutá zrazenina sa oddelí filtráciou, získa sa 2,26 g (23,8 %) 4-[[4-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila (medziprodukt 21).

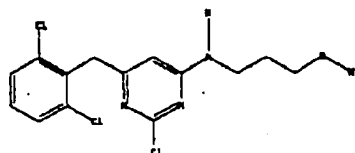
Příklad 1.A11

Amídová živica Rink (15 g; Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, Kalifornia; č. produktu 01-64-0013) sa premyje v reakčnej nádobe dichlórmetanom (100 ml), N,N-dimetylformamídom (200 ml) a pridá sa zmes N,N-dimetylformamíd:piperidín (150 ml : 50 ml). Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny, potom sa premyje N,N-dimetylformamídom, dichlórmetanom a dimetylsulfoxidom. Potom sa pridá medziprodukt 17 (0,06 mol), N,N-diizopropyletylamín (10,5 ml) a dimetylsulfoxid (200 ml) a reakčná zmes sa mieša tri dni, potom sa premyje dimetylformamídom a dichlórmetanom, získa sa medziprodukt 17 zakotvený na živici.

1.B. Příprava zlúčenín vzorca I-A

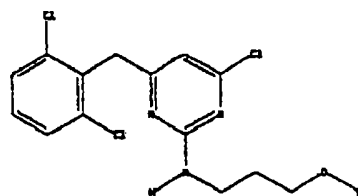
Príklad 1.B1

Zmes 0,004 mol látok



(*1.A4)

a

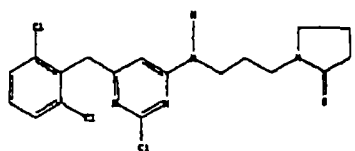


(*1.A4)

a 4-aminobenzonitrila (0,0084 mol) sa v tlakovej nádobe v atmosfére argónu zahrieva 16 hodín na teplotu 160 °C. Reakčná zmes ochladne na teplotu miestnosti a rozpustí sa v zmesi CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10 (20 ml) a pridá sa 5 g silikagélu. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: gradient CH₂Cl₂/CH₃OH od 100/0 do 97/3). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí za získania 0,31 g (18,1 %) 4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitrila (zlučenina 4). Hviezdička označuje číslo príkladu, podľa ktorého sa pripraví daný medziprodukt.

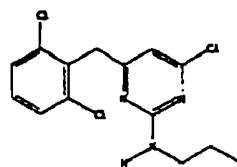
Príklad 1.B2

Zmes 0,0039 mol látok



(*1.A4)

a



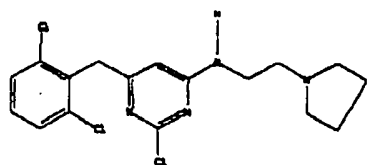
(*1.A4)

a 4-aminobenzonitrila (0,0012 mol) v 1-metyl-2-pyrrolidinónu (3 ml) sa mieša 16 hodín v atmosfére argónu pri 130 °C. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti a rozloží

vodou (200 ml). Vzniknutá zrazenina sa mieša 16 hodín a potom sa oddelí filtráciou cez kremelinu. Zvyšok sa rozpustí v zmesi 10 % metanola v dichlórmetane (200 ml), vysuší sa uhličitanom draselným, filtruje sa a odparí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ od 100/0 do 95/5). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 0,43 g (21,7 %) 4-[[6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-[[3-(2-oxo-1-pyrrolidiny)propylamino]1-4-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (teplota tavenia 104-114 °C).

Príklad 1.B3

K miešanej zmesi 0,0027 mol zlúčeniny

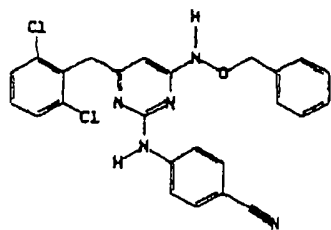


(*1.A4)

a 4 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa v atmosfére dusíka pridá 2,77 ml 1N roztoku chlórovodíka v dietyléteri. Reakčná zmes sa 5 minút zahrieva. Potom sa pridá 4-amínobenzonitril (0,0061 mol) a reakčná zmes sa zahrieva 16 hodín na teplotu 100 °C. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti a zriedi sa etylacetátom (10 ml). Organická vrstva sa premyje roztokom NaOH (1N; 2 x 100 ml), vodou (2 x 100 ml), nasýteným roztokom chloridu sodného (50 ml), vysuší, filtruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli; eluent: zmes 2,5-7,5 % CH_3OH (obsahujúceho 10 % NH_4OH) v dichlórmetane. Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa vysuší. Získa sa 0,160 g (12,0 %) 4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[2-(1-pyrrolidiny)etyl]amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitrila (zlúčenina 14; teplota tavenia 80-85 °C).

Príklad 1.B4

Zmes 0,005 mol zlúčeniny



(*1.A2b)

a 150 ml dichlórmetanu sa intenzívne mieša a chladí v atmosfére dusíka na teplotu 0 °C. Zo striekačky sa pridá BBr_3 (0,015 mol), reakčná zmes sa intenzívne mieša 2 hodiny. Reakčná zmes sa opäť ochladí na 0 °C a rozloží sa vodným 1N roztokom NaOH (25 ml). Dvojfázová zmes poskytne zrazeninu, ktorá sa oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 2,5 g (91 %) pentahydrátu dihydrobromidu 4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-(hydroxyamino)-2-pyrimidinylamino]benzonitrila (zlúčenina 12, teplota tavenia 240-244 °C).

Príklad 1.B5

Do 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl-2-pyrimidinylamino]-benzonitrila (0,0008 mol) sa pridá 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamín (0,152 mol). Zmes sa mieša 2 dni pri teplote miestnosti a potom sa zahustí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa prevrství hexanom, získa sa 0,15 g (42 %) N'-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)-metyl-4-pyrimidinyl-N,N-dimetylmetylamidamídu (teplota tavenia 175-180 °C).

Príklad 1.B6

Do zmesi medziproduktu 13 (0,00047 mol) a terahydrofuranu (20 ml) sa pridá 0,12 ml piperidínu. Zmes sa mieša 4 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa pridá ďalších 0,14 ml piperidínu a zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (dichlórmetan-metanol-NH₄OH 99/1/0,1). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 0,05 g (21,5 %) N-[6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pirimidiny]-1-piperidinacetamidu (teplota tavenia 175-180 °C).

Príklad 1.B7

Do zmesi 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidiny]amino]benzonitrila (0,0013 mol) a dichlórmetanu sa pridá pyridín (0,014 mol). Potom sa po kvapkách pridá roztok oktanoylchloridu (1,5 ekv.) v dichlórmetane (0,5 ml). Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa po kvapkách pridá ďalší oktanoylchlorid (3,5 ekv.) v dichlórmetane. Zmes sa mieša, rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa prevrství nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetanom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí za získania surového produktu. Zvyšok sa rekryštalizuje z chlórformu a hexanu, získa sa 0,443 g (68,6 %) N-[6-((2,6-dichlórfenyl)metyl)-2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyloktanamidu (teplota tavenia 135-137 °C).

Príklad 1.B8

a) Zmes medziproduktu 14 (0,082 mol) a 5,4N HCl v 2-propanole (0,086 mol) a vody (300 ml) sa 30 minút mieša a zahrieva na 40-45 °C. Potom sa pri 40-45 °C pridá 4-aminobenzonitril (0,242 mol) a reakčná zmes sa 4,5 hodiny mieša a zahrieva do varu. Potom sa ochladí na teplotu miestnosti a pH sa zvýši na bázičné postupným pridávaním NaHCO₃. Táto zmes sa extrahuje etylacetátom, organická vrstva sa oddelí, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa mieša v etanole p.a. (100 ml), oddelí filtráciou, premyje etanolom (50 ml) a potom vysuší za získania 23,1 g (86 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (zlúčenina 17).

b) Zmes 4-[(4-chlór-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrila (0,021 mol) a HCl v 2-propanole (0,0095 mol) a vody (30 ml) sa mieša 1 hodinu pri 45 °C. Potom sa pridá 4-amino-3,5-dimetylbenzonitril (0,025 mol) a reakčná zmes sa cez noc mieša a zahrieva do varu. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a potom sa neutralizuje pomocou NaHCO₃. Táto zmes sa extrahuje etylacetátom. Oddelená organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa kryštalizuje z CH₃CN, oddelí filtráciou a vysuší. Zvyšok sa mieša vo vriacom dichlórmetane (20 ml), potom sa oddelí filtráciou a vysuší. Zvyšok sa kryštalizuje z metylizobutylketónu, oddelí sa filtráciou a vysuší, získa sa 0,3 g 4-[[2-[(kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinylamino]-3,5-dimetylbenzonitrila (zlúčenina 25).

Príklad 1.B9

a) Zmes 4-[(4-chlór-2-pyrimidinyl)amino]benzotrila (0,003 mol), 2,6-dibróm-4-metylbenzenamínu (0,006 mol), 1M HCl v dietyléteri (4,5 ml) a 1,4-dioxane (10 ml) sa zahrieva v atmosfére argónu, pokiaľ sa všetok dietyléter neodparí. Skúmavka sa potom utesní a zmes sa 2,5 dňa zahrieva na 170 °C. Potom sa pridá silikagél a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: gradient dichlórmetan-metanol-NH₄OH 100:0:0 až 99:0,9:0,1). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rekryštalizuje z acetonitrilu, oddelí sa filtráciou a vysuší, získa sa 0,22 g (15,9 %) 4-[[4-[(2,6-dibróm-4-metylfenyl)-amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrila.

b) Zmes 4-[[4-[(4-chlór-5-metyl-2-pyrimidinylamino)benzotrila (0,01541 mol), 4-amino-3,5-dimetylbenzotrila (0,00219 mol), 1-metyl-2-pyrrolidinónu (4 ml), 1,4-dioxanu (15 ml) a diizopropyletylamínu (0,0154 mol) sa v prúde argónu zahrieva 16 hodín na 160-230 °C. Potom sa pridá dichlórmetan a 1N NaOH a zmes sa mieša 1 hodinu. Potom sa filtruje za získania hnedej pevnej látky (1). Filtrát sa oddelí a odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: 2 % metanola v dichlórmetane). Požadované frakcie sa spoja, odparia a zvyšok sa mieša v dichlórmetane. Zrazenina sa oddelí filtráciou, spojí s hnedou pevnou látkou (1) získanou prvou filtráciou a rekryštalizuje z acetonitrilu. Zrazenina sa oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 1,57 g (29 %) 4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzotrila (zlúčenina 52).

c) Zmes 2-[(4-kyanofenyl)amino]pyrimidinyltrifluórmetan-sulfonátu (0,0022 mol) a 2,6-dichlór-4-(trifluórmetyl)benzén-

amínu (0,0044 mol) a 1,4-dioxanu (2,5 ml) sa zahrieva v atmosfére argónu v utesnenej skúmavke 40 hodín na teplotu 170 °C. Reakčná zmes sa vytemperuje na teplotu miestnosti, pridá sa silikagél a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: gradient dichlórmetan-metanol-NH₄OH 100:0:0 až 97:2,7:0,3). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rekryštalizuje z acetonitrilu, zrazenina sa oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 0,086 g (9,2 %) 4-[(4-[[2,6-dichlór-4-(trifluórmetyl)fenylamino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (zlúčenina 23).

Príklad 1.B10

Do suspenzie NaH (0,006 mol) v 1,4-dioxane (30 ml) sa pridá 2,4,6-trimetylfenol (0,006 mol). Zmes sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti, vznikne číry roztok. Potom sa pridá 4-[(4-chlór-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (0,004 mol) a reakčná zmes sa v atmosfére argónu zahrieva 15 hodín do varu. Reakčná zmes ochladne na teplotu miestnosti, pridá sa 0,5 ml vody a potom 4 g silikagélu. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: gradient dichlórmetan-metanol 100:0 až 97:3). Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 1,18 g (89,4 %) 4-[[4-(2,4,6-trimetylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (zlúčenina 20).

Príklad 1.B11

Zmes 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitrila (0,0015 mol) a etanola (8 ml) sa mieša a zahrieva do varu. Potom sa pridá 6M HCl v 2-propanole (0,0015 mol) a vzniknutá soľ sa cez noc

kryštalizuje pri teplote miestnosti. Zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje 2-propanolom a vysuší, získa sa 0,47 g (86 %) hydrochloridu 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (1:1; zlúčenina 31).

Príklad 1.B12

Zmes 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitrila (0,00303 mol) a $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,00911 mol) a metanola (30 ml) a vody (10 ml) sa 4 dni mieša a zahrieva do varu. Reakčná zmes sa ochladí, zrazenina sa oddelí filtráciou a zrazenina (1) sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: gradient dichlórmetan-metanol od 100/0 do 95/5). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 0,586 g (56 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzamídu (zlúčenina 40). Filtrát (1) sa čistí HPLC na reverznej fáze - eluent: gradient zmesi (0,5 % roztok octanu amónneho vo vode/acetónitril) 90/10; metanol; acetónitril; (0. minúta) 75/25/0; (44. minúta) 0/50/50; (57. minúta) 0/0/100; (61,1-70. minúta) 75/25/0). Tri skupiny požadovaných frakcií sa spoja, rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 0,18 g N3-oxidu 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamídu, (zlúčenina 49) a 0,030 g N1-oxidu 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamídu.

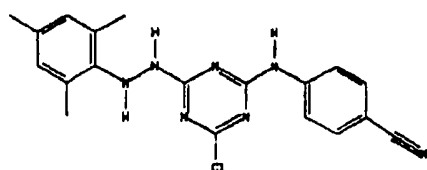
Príklad 1.B13

a) Zmes 4-[[4-chlór-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila (*A9c; 0,00137 mol) a 0,5M roztoku NH_3 v 1,4-dioxane (0,00548 mol) sa zahrieva 6 dní v tlakovej nádobe na 100 °C. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v dichlórmetane, premyje sa nasýteným vodným roztokom

NaHCO₃, vysuší a filtruje. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: dichlórmetan-metanol 100/0, 99/1 a 98/2). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rekryštalizuje z toluénu. Zrazenina sa oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 0,29 g (61,4 %)
 4-[[4-amíno-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila.

b) Alternatívnym spôsobom prípravy tejto zlúčeniny je zahrievanie zmesi 4-[[4-chlór-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila (0,0230 mol) a 2,0M roztoku NH₃ v 2-propanole (60 ml) a 0,5M roztoku NH₃ v 1,4-dioxane (20 ml) 21 hodín na 95 °C. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje 1N roztokom NaOH, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší, filtruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa rekryštalizuje z acetonitrilu, získa sa 5,25 g (66,1 %) 4-[[4-amíno-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila.

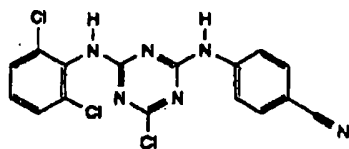
c) Do tlakovej nádoby sa predloží 0,00150 mol zlúčeniny



a pridá sa 0,5M roztok NH₃ v 1,4-dioxane (0,015 mol). Reakčná zmes sa zahrieva na 40 °C. Po 5 dňoch sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti, pridá sa 2,0M roztok NH₃ v 2-propanole (0,015 mol) a reakčná zmes sa opäť zahrieva na 40 °C. Reakčná zmes sa potom zriedi dietyléterom a extrahuje sa chladným 1M roztokom NaOH. Vodná vrstva sa potom extrahuje ešte dvakrát. Organické fázy sa spoja, zrazenina sa oddelí filtráciou a premyje dietyléterom, čím sa rozpustí väčšina filtračného

koláča. Filtráty sa spoja s organickou fázou a tento roztok sa vysuší a filtruje. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesi 4:1 CH₂Cl₂:dietyléter až 100 % dietyléteru. Výsledný materiál sa rekryštalizuje zo zmesi tetrahydrofuran/CH₃CN, oddelí sa filtráciou a vysuší, získa sa 0,36 g (67 %) 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)azo]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila.

Príklad 1.B14



Do zlúčeniny (*1.A10b; 0,00282 mol) v 10 ml tetrahydrofuranu sa pridá O-(trimetylsilyl)-hydroxylamín (0,0282 mol). Reakčná zmes sa mieša 2 dni pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje sa 1N HCl, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli ((I) eluent: gradient CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2 až 96/4 a (II) eluent: gradient CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0, 99/1 a 98/2) požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rekryštalizuje z acetonitrilu. Zrazenina sa oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 0,32 g (29,2 %) 4-[[[6-(2,6-dichlórfenylamino)-4-(hydroxylamino)]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila.

Príklad 1.B15

Do NaH (0,00859 mol) sa pridá tetrahydrofuran (10 ml) a 2,5-dimetylfenol (0,00818 mol). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a potom sa pridá roztok medziproduktu 17

(0,00818 mol) v tetrahydrofurane (100 ml). Reakčná zmes sa mieša 16 hodín. Rozpúšťadlo sa potom odparí a pridá sa roztok NH_3 v 1,4-dioxane (50 ml). Výsledná reakčná zmes sa mieša 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a výsledný zvyšok sa mieša so zmesou $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a potom sa zmes filtruje. Zrazenina vzniknutá vo filtráte sa oddelí filtráciou, získa sa 0,42 g frakcie 1. Výsledný filtrát sa vysuší K_2CO_3 a zahustí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{dichlórmetan}$ 2,5/97,5). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 2,89 g frakcie 2. Frakcie 1 a 2 sa spoja a rekryštalizujú sa z CH_3CN . Zrazenina sa oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 1,16 g (42,7 %) 4-[[4-amino-6-(2,5-dimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila.

Príklad 1.B16

Do reakčnej nádoby sa v atmosfére argónu pridá medziprodukt 17 zakotvený na živici (pripraví sa v príklade A11; 0,00015 mol), roztok triflátu strieborného (0,075 g) v dimetylsulfoxide (1 ml), 4-bróm-2-chlór-6-metylfenol (0,0027 mol), dimetylsulfoxid (3 ml), 1,0M roztok bis(trimetylsilyl)amid sodný a disilazan (1,1,1-trimetyl-N-(trimetylsilyl)-silanamín, sodná soľ; 3 ml). Reakčná zmes sa 12 hodín zahrieva na 95 °C. Vzorka sa potom filtruje, živica sa premyje N,N-dimetylformamídom (3 x), dichlórmetanom, N,N-dimetylformamídom, CH_3OH a dichlórmetanom (3 x). Vzorka sa štiepi dvakrát 10% trifluóroctovou kyselinou v dichlórmetane (5 ml, potom 3 ml). Rozpúšťadlo sa odparí v atmosfére dusíka a zvyšok sa čistí na reverznej fáze, získa sa 0,0055 g 4-[[4-amino-6-(4-bróm-2-chlór-6-metylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila.

Príklad 1.B17

Do banky sa v atmosfére argónu predloží medziprodukt 17 zakotvený na živici (pripraví sa podľa príkladu A11; 0,00015 mol), CsCO₃ (0,975 g), 4-chlór-2,6-dimetylfenol (0,0038 mol), dimetylsulfoxid (2 ml) a 1 ml roztoku triflátu strieborného (0,075 g) v dimetylsulfoxide (1 ml). Do zmesi sa zavádza argón 1 minútu. Argón a zmes sa potom zahrieva 20 hodín na 95 °C. Vzorka sa potom filtruje a premyje N,N-dimetylformamídom (2 x), vodou (3 x), N,N-dimetylformamídom (2 x), metanolom (1 x) a CH₂Cl₂ (3 x). Vzorka sa potom štiepi 10% trifluóroctovou kyselinou v dichlórmetane (3 ml), získa sa 0,0043 g 4-[[4-amino-6-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila.

Príklad 1.B18

Do banky sa v atmosfére argónu predloží medziprodukt 17 (0,00752 mol), N,2,4,6-tetrametylbenzenamín (0,00752 mol) v 1,4-dioxane (20 ml) a N,N-diizopropyletylamín (0,00752 mol). Reakčná zmes sa 20 hodín mieša a zahrieva do varu, rozpúšťadlo sa potom odparí a zvyšok sa prevedie do tlakovej nádoby obsahujúcej 0,5M roztok NH₃ v 1,4-dioxane (0,005 mol) a 2,0M roztok NH₃ v 2-propanole (0,040 mol). Zmes sa zahrieva 24 hodín na 115 °C, rozpúšťadlo sa potom odparí, zvyšok sa rozpustí v dichlórmetane, premyje sa 1N roztokom NaOH a vodou, vysuší uhličitanom draselným, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa dvakrát rekryštalizuje z acetonitrilu, oddelí sa filtráciou a vysuší, získa sa 1,0 g (37 %) 4-[[4-amino-6-[metyl-(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila (zlúčenina 76).

Príklad 1.B19

Do roztoku 4,6-dichlór-N-(2,6-dibróm-4-metylfenyl)-1,3,5-triazín-2-amínu (0,00651 mol) v 1,4-dioxane (30 ml) sa postupne pridá 4-amínobenzonitril (0,0066 mol) a N,N-diizopropyletylamín (0,0066 mol) a číry roztok sa 4 dni zahrieva do varu. Reakčná zmes cez noc ochladne na teplotu miestnosti a zmes sa zriedi etylacetátom a pridá sa chladný 1M roztok NaOH. Vrstvy sa oddelia, organická fáza sa extrahuje 1M roztokom NaOH. Spojené vodné fázy sa upravujú pevným NaOH na pH > 10 a premyjú sa etylacetátom (2 x). Spojené organické fázy sa vysušia, filtrujú a zahustia. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: dichlórmetan). Požadované frakcie sa spoja a odparia, prevrstvia CH₃CN, oddelia filtráciou a vysušia, získa sa 0,30 g (8,0 %) 4-[[4-amíno-6-[(2,6-dibróm-4-metylfenyl)-amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila.

Príklad 1.B20

Do reakčnej nádoby sa v atmosfére argónu predloží medziprodukt 17, 1-(2,3-dihydro-4-hydroxy-7-metyl-1H-inden-5-yl)-etanón, CS₂CO₃ a 1,4-dioxan a zmes sa 48 hodín za mierneho miešania zahrieva na 100 °C. Vzorka sa ochladí a pridá sa roztok NH₃ v izopropanole. Reakčná zmes sa zahrieva 48 hodín v utesnenej skúmavke na 100 °C, potom sa ochladí a pridá sa voda (3 ml) za účelom rozpustenia CS₂CO₃. Vzorka sa filtruje a čistí HPLC, získa sa 4-[(4-((5-acetyl-2,3-dihydro-7-metyl-1H-inden-4-yl)oxy)-6-amino-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila.

1.C. Aktivita zlúčenín vzorca (I-A) proti HIV

Príklad 1.C.1

Na in vitro hodnotenie účinkov proti HIV sa použije rýchly, citlivý a automatizovaný testovací postup. Ako cieľový bunkový kmeň slúži HIV-1 transformované T4-bunky MT-4, pre ktoré bola opísaná (Koyanagi a kol., Int. J. Cancer 36, 445-451, 1985) vysoká citlivosť a náchylnosť na HIV infekciu. Ako koncový bod sa použije inhibícia HIV-indukovaných cytopatických účinkov. Živosť HIV-infikovaných buniek aj buniek s nepravou infekciou sa stanoví spektrofotometricky prostredníctvom in situ redukcie 3-(4,5-dimetyl-tiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromidu (MTT). Koncentrácia zlúčenín, ktorá zníži absorbanciu kontrolnej vzorky s nepravou infekciou na 50 % sa považuje za 50% cytotoxickú koncentráciu (CC_{50} v μM). Percento ochrany dosiahnuté zlúčeninou pri HIV-infikovaných bunkách sa vypočíta nasledujúcim vzorcom:

$$\% = \frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{nepravé} - (OD_C)_{HIV}}$$

$(OD_T)_{HIV}$ je optická hustota nameraná pri danej koncentrácii testovanej zlúčeniny v HIV-infikovaných bunkách;

$(OD_C)_{HIV}$ je optická hustota nameraná v kontrolných neošetrených bunkách s HIV infekciou

$(OD_C)_{nepravé}$ optická hustota nameraná v kontrolných neošetrených bunkách s nepravou infekciou

Všetky hodnoty optickej hustoty sú stanovené pri vlnovej dĺžke 540 nm. Dávka pôsobiaca 50% ochranu podľa vyššie uvedeného vzorca sa definuje ako 50% inhibičná koncentrácia (IC_{50} v μM). Pomer CC_{50} k IC_{50} sa definuje ako index selektivity (SI). Zlúčeniny vzorca (I-A) preukázali efektívnu inhibíciu

HIV-1. Konkrétne hodnoty IC₅₀, CC₅₀ a SI sú uvedené nižšie v tabulke 1.

Tabulka 1

Číslo zlúč.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
3	0,027	49,7	1860
4	0,016	37,4	2558
8	0,315	>100	>317
9	0,094	56,2	598
10	0,020	24,4	1192
11	0,037	58,6	1587
14	0,005	7,8	1557
12	0,003	9,0	2857
13	0,006	53,6	8642
5	0,017	50,6	2910
6	0,035	12,2	346
1	0,001	47,9	59935
2	0,042	43,4	1038
15	0,004	>100	>27027
16	0,058	45,2	786
7	0,518	52,0	100
17	0,001	2,08	2314
31	0,0006	1,3	2111
19	0,0007	0,8	1153
20	0,0029	>100	>34482
21	0,0012	>100	>83333
22	0,0032	8,7	2716
23	0,0085	19,9	2347
24	0,001	1,4	1367
25	0,0004	4,7	11632

Číslo zlúč.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
26	0,0006	5,8	9641
54	0,003	33,8	10899
55	0,005	49,9	10187
28	0,0063	45,8	7275
29	0,0007	0,5	705
30	0,0036	>100	>27777
34	0,010	>100	>9523
35	0,0021	1,9	911
36	0,0033	5,2	1580
37	0,0030	9,6	3188
38	0,0028	0,4	144
39	0,0031	4,8	1547
41	0,011	8,7	771
42	0,0011	>100	>90909
43	0,0026	0,4	151
44	0,0008	0,4	541
45	0,012	9,3	753
46	0,002	0,4	208
47	0,010	>100	>9803
48	0,0031	2,2	711
51	0,0027	2,1	767
52	0,0007	0,4	619
18	0,0035	48,1	13743
32	0,0022	11,1	5064
33	0,0006	7,7	12783

Číslo zlúč.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
50	0,0031	5,8	1885
40	0,075	0,8	10
27	0,022	>100	4555
53	0,0034	18,6	5476
69	0,002	1,7	859
71	0,004	57,3	13349
56	0,001	44,0	33826
57	0,001	6,3	4480
58	0,006	8,1	1372
59	0,004	40,6	11285
60	0,001	7,6	7614

Číslo zlúč.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
66	0,001	32,1	24712
67	0,005	>10,0	>1851
68	0,002	12,2	6102
73	0,003	48,0	16561
74	0,001	48,5	80824
75	0,010	8,2	860
76	0,003	51,7	16164
77	0,001	5,9	11848
78	0,003	47,0	17431
70	0,007	30,0	4534
72	0,001	54,1	45129

2. Zlúčeniny vzorca I-B

2.A. Príprava medziproduktov

Príklad 2.A1

Reakcia sa uskutočňuje v atmosfére argónu.

Do roztoku 5-bróm-2,4-dichlórpyrimidínu (0,00439 mol) v 1,4-dioxane (5 ml) sa pridá roztok 2,4,6-trimetylbenzenamínu (0,00461 mol) v 1,4-dioxane (5 ml). Potom sa pridá N,N-bis-(1-metyletyl)etanamín (0,00548 mol) a reakčná zmes sa 20 hodín mieša a zahrieva do varu. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou, nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: 1:5, 1:2 a 1:1 CH₂Cl₂:hexan). Spojením a

odparením dvoch skupín čistých frakcií sa získa 0,35 g (24 %) 5-bróm-4-chlór-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-2-pyrimidínaminu (medziprodukt 1) a 0,93 g (65 %) 5-bróm-2-chlór-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-4-pyrimidínaminu (medziprodukt 2).

Príklad 2.A2

a) Tavenina 4-hydroxy-5-chlór-2-metyltiopyrimidínu (0,0156 mol) a 4-aminobenzonitrilu (0,078 mol) sa mieša pri 180-200 °C po dobu 6 hodín. Reakčná zmes sa ochladí a postupne prevrství vriacim dichlórmetanom a CH₃CN za získania zlúčeniny s 95% čistotou, ktorá sa vysuší. Získa sa 1,27 g (33 %) 4-[(5-chlór-4-hydroxy-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrila (medziprodukt 3; teplota tavenia >300 °C).

b) Do medziproduktu 3 (0,0028 mol) sa pridá POCl₃ (10 ml), banka sa opatrí spätným chladičom a zmes sa zahrieva 35 minút na 80 °C. Zmes sa potom naleje na ľad a výsledná zrazenina sa oddelí a premyje vodou (50 ml). Vzorka sa vysuší a jej frakcie sa chromatograficky čistia na silikagéli. Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 4-[(4,5-dichlór-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (medziprodukt 4).

c) Zmes medziproduktu (4; 0,0132 mol), tetrahydrofuranu (75 ml) a dichlórmetanu (10 ml) sa mieša 15 minút. Potom sa pomaly pridá HCl v dietyléteri (0,0145 mol) a zmes sa mieša 5 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku, získa sa 3,98 g monohydrochloridu 4-[(4,5-dichlór-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrila (medziprodukt 5).

Príklad 2.A3

a) Do banky sa v atmosfére argónu predloží 2,4,5,6-tetra-chlórpyrimidín (0,0134 mol), 1,4-dioxan (30 ml), 2,4,6-trimetylanilín (0,0134 mol) a N,N-bis(1-metyletyl)etanamín (0,0136 mol) a zmes sa mieša 16 hodín pri teplote 55 °C. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v dichlórmetane a potom sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂/hexan 1/4, potom 1/2). Požadované frakcie sa spoja, rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 0,15 g 4,5,6-trichlór-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-2-pyrimidínamínu (medziprodukt 6) a 3,15 g 2,5,6-trichlór-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-4-pyrimidínamínu (medziprodukt 7).

b) Zmes medziproduktu 7 (0,00474 mol) a 2,0M roztoku NH₃ v 2-propanole (20 ml) sa 40 hodín zahrieva v tlakovej nádobe na teplotu 75-80 °C. Teplota sa zvýši na 110-115 °C a rozpúšťadlo sa odparí za získania 1,85 g zvyšok. Vzorka sa zahrieva 18 hodín s 0,5M roztokom NH₃ v 1,4-dioxane (20 ml) na 125 °C. Rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 1,7 g zmesi dvoch izomérov, to je 2,5-dichlór-N₄-(2,4,6-trimetylfenyl)-4,6-pyrimidíndiamínu (medziprodukt 8) a 5,6-dichlór-N₄-(2,4,6-trimetylfenyl)-2,4-pyrimidíndiamínu (medziprodukt 9).

Príklad 2.A4

a) Zmes 4-[(1,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)amino]-benzonitrila (0,12 mol) a POCl₃ (90 ml) sa 20 minút mieša a zahrieva do varu v atmosfére argónu. Reakčná zmes sa pomaly naleje do 750 ml zmesi vody a ľadu a pevná látka sa oddelí filtráciou a potom sa suspenduje v 500 ml vody a pH suspenzia sa neutralizuje pridaním 20% roztoku NaOH. Pevná látka sa opäť oddelí filtráciou, suspenduje v 200 ml 2-propanónu a pridá sa

1000 ml CH_2Cl_2 . Zmes sa zahrieva, dokiaľ sa pevná látka nerozpustí. Po ochladení na teplotu miestnosti sa vodná vrstva oddelí a organická vrstva sa vysuší. Počas odstraňovania sušidla filtráciou vznikne vo filtráte biela pevná látka. Ďalšie chladenie filtrátu v mrazničke a následná filtrácia poskytne 21,38 g (77,2 %) 4-[(4-chlór-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (medziprodukt 10).

b) Zmes medziproduktu 10 (0,005 mol), 1-bróm-2,5-pyrrolidíndiónu (0,006 mol) a trichlórmetanu (10 ml) sa v utesnenej skúmavke zahrieva cez noc na 100 °C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, pridajú sa 2 g silikagélu a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: CH_2Cl_2 /hexan 9/1). Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 1,31 g (84,5 %) 4-[(5-bróm-4-chlór-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrila (medziprodukt 11).

Príklad 2.A5

Do banky sa v atmosfére argónu predloží 4-amino-2,5,6-trichlórpyrimidín (0,08564 mol), 4-amínobenzonitril (0,1071 mol), 1-metyl-2-pyrrolidinón (17 ml) a 1M roztok HCl v dietyléteri (85,6 ml). Zmes sa zahrieva na olejovom kúpeli na 130 °C v prúde dusíka, dokiaľ sa éter neodparí. Potom sa pridá ďalších 10 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu a zmes sa zahrieva 16 hodín v atmosfére argónu na 145 °C. Potom sa pridá 1,4-dioxan a zmes sa zahrieva do varu, ochladí, potom filtruje, filtrát sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetane, premyje 1N roztokom NaOH a potom sa filtruje. Pevná látka sa rozpustí v 2-propanóne, odparí na silikagéli a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesi 1-3 % 2-propanónu v hexane. Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa

sa 1,63 g (6,8 %) 4-[(4-amino-5,6-dichlór-2-pyrimidinyl)amino]benzoni-trila (medziprodukt 12).

2.B. Príprava finálných zlúčenín vzorca (I-B)

Príklad 2.B1

a) Do banky obsahujúcej medziprodukt 1 (0,00107 mol) sa v atmosfére argónu pridá éter. K tomuto homogénnemu roztoku sa pridá 1M roztok HCl v dietyléteri (0,00109 mol), rozpúšťadlo sa odparí a pridá sa 1,4-dioxan (35 ml) a 4-amínobenzonitril (0,00322 mol). Reakčná zmes sa 4 dni mieša a zahrieva do varu. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rozpustí v dichlórmetane, premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí za získania 0,79 g žltého oleja. Olej sa čistí pomocou HPLC na reverznej fáze. Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa zvyšok 1 a 2. Zvyšok 1 sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: 0 a 2 % CH₃OH:CH₂Cl₂). Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 0,0079 g (2,0 %) 4-[[5-chlór-2-[(2,4,6-trimetyl-fenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzoni-trila (zlúčenina 1). Zvyšok 2 sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: 0 a 2 % CH₃OH:CH₂Cl₂). Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 0,0044 g (1,0 %) 4-[[5-bróm-2-[(2,4,6-tri-metylfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzoni-trila (zlúčenina 2).

b) Do banky obsahujúcej medziprodukt 2 (0,00285 mol) sa pridá éter a k tomuto homogénnemu roztoku sa pridá 1M roztok HCl v dietyléteri (0,00855 mol). Rozpúšťadlo sa odparí a pridá sa 1,4-dioxan (20 ml). Nakoniec sa pridá 4-amínobenzonitril

(0,00291 mol) a 1,4-dioxan (15 ml) a reakčná zmes sa 7 dní mieša a zahrieva do varu. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rozpustí v dichlórmetane, premyje 1M roztokom NaOH a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetane (10 ml), zrazenina sa oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 0,15 g (13 %) 4-[[5-bróm-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (zlúčenina 3).

Príklad 2.B2

a) Zmes medziproduktu 8 a medziproduktu 9; 3:1 [pripraví sa v príklade A3b] a 4-amínobenzonitrila (0,01422 mol) sa zahrieva v tlakovej nádobe 5 hodín na 180 °C. Vzorka sa roztrepe medzi dichlórmetan a zriedený roztok hydrogénuhličitanu sodného, vysuší sa K₂CO₃, filtruje a odparí. Potom sa mieša v CH₃CN, výsledná zrazenina sa odstráni filtráciou. Filtrát sa ďalej čistí pomocou HPLC na reverznej fáze. Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 0,17 g 1:1 trifluóracetátu 4-[[4-amino-5-chlór-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (zlúčenina 4).

Príklad 2.B3

Do suspenzie medziproduktu 4 (0,003 mol) v 5 ml 1,4-dioxane (5 ml) sa pridá 1M roztok HCl v dietyléteri (0,0045 mol) a zmes sa mieša v atmosfére argónu v utesniteľnej skúmavke. Zmes sa zahreje za odparenia dietylétera a pridá sa 2,4,6-trimetylbenzenamín (0,009 mol). Skúmavka sa utesní a reakčná zmes sa zahrieva 12 hodín na 150 °C. Reakčná zmes ochladne na teplotu miestnosti a postupne sa pridá silikagél (2,2 g) a CH₃OH (50 ml). Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: gradient

CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 99,5:0,45: 0,05 až 99:0,9:0,1). Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa vysuší, získa sa 0,80 g (73,4 %) 4-[[5-chlór-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (zlúčenina 5).

Príklad 2.B4

Zmes medziproduktu 5 (0,0025 mol) a 2,6-dibróm-4-metylbenzenamínu (0,0075 mol) a 1,3-dioxanu (5,0 ml) sa v utesnenej skúmavke v atmosfére argónu mieša a zahrieva 16 hodín na 160 °C. Reakčná zmes sa zahustí na rotačnom vákuovom odparovači na silikagéli (2,0 g). Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent 1:1 hexan:CH₂Cl₂; čistý CH₂Cl₂; 0,5 %, 1 % (10% NH₄OH v CH₃OH) v CH₂Cl₂) za dosiahnutia 90% čistoty. Rekryštalizácia poskytne 0,15 g (12,2 %) 4-[[5-chlór-4-[(2,6-dibróm-4-metylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (zlúčenina 10; čistota 95 %). Ex

Príklad 2.B5

Do suspenzie 2,4,6-trimetylfenola (0,0075 mol) v 1,4-dioxane (5 ml) v utesnenej skúmavke sa v atmosfére argónu pridá NaH (0,0075 mol, 60% disperzia v oleji). Zmes sa mieša 15 minút a potom sa pridá medziprodukt 4 (0,0025 mol). Skúmavka sa utesní a reakčná zmes sa zahrieva 15 hodín na 150 °C. Reakčná zmes ochladne na teplotu miestnosti, potom sa pridá silikagél (2,0 g) a odparí sa rozpúšťadlo. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: gradient dichlórmetan:hexan 9:1 až 100:0; potom CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 100:0:0 až 97:2,7:0,3). Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa vysuší, získa sa 0,73 g (80,2%)

4-[[5-chlór-4-(2,4,6-trimetylfenoxy)-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitrila (zlúčenina 6).

Príklad 2.B6

Do suspenzie 4-hydroxy-3,5-dimetylbenzonitrila (0,003 mol) v 1,4-dioxane (3 ml) v utesniteľnej skúmavke sa pridá v atmosfére argónu NaH (60% suspenzia v oleji; 0,003 mol) a 1-metyl-2-pyrrolidinón (3 ml). Po úniku vodíka sa pridá medziprodukt 11 (0,001 mol). Skúmavka sa utesní a reakčná zmes sa zahrieva 16 hodín na teplotu 160 °C. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, prevedie do skúmavky a zriedi metanolom (20 ml). Potom sa po kvapkách pridá voda (200 ml), vodná zmes sa extrahuje zmesou CH₂Cl₂-CH₃OH 90/10 (3 x 300 ml). Organická vrstva sa oddelí, vysuší, filtruje a zakotví na silikagél (1 g). Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH od 100/0/0 do 98/1,8/0,2). Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa prevrství horúcim CH₃CN, oddelí filtráciou a potom vysuší, získa sa 0,20 g (47,6 %) 4-[[5-bróm-4-(4-kyano-2,6-dimetylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitrila (zlúčenina 17).

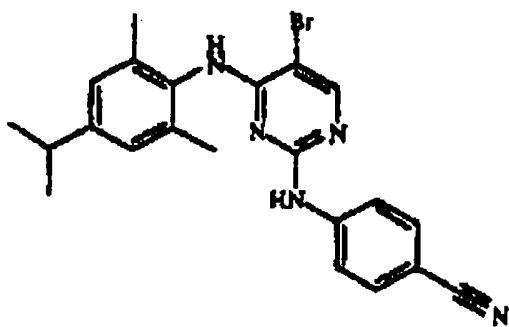
Príklad 2.B7

Do tlakovej nádoby sa v atmosfére argónu predloží medziprodukt 12 (0,00286 mol), 4-kyano-2,6-dimetylanilín (0,00571 mol), 1M roztok HCl v dietyléteri (0,00140 mol) a 1,4-dioxan (8 ml). Reakčná zmes sa zahrieva na olejovom kúpeli v prúde dusíka do odparenia rozpúšťadiel. Potom sa pridá 1-metyl-2-pyrrolidinón (3 ml) a reakčná zmes sa zahrieva 3 hodiny na 220-240 °C. Zahrievanie pokračuje 6 hodín pri 210-220 °C. Zvyšok sa rozpustí v 1,4-dioxane, odparí sa,

roztrepe medzi CH_2Cl_2 a 1N roztok NaOH, filtruje, organická vrstva sa vysuší uhličitanom draselným a odparí. Požadovaná zlúčenina sa izoluje pomocou HPLC na reverznej fáze. Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí, získa sa 0,0165 g (1,1 % po lyofilizácii) 1:1 trifluóracetátu 4-[[4-amino-5-chlór-6-[(4-kyano-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (zlúčenina 19).

Príklad 2.B8

Zmes medziproduktu 11 (0,0011 mol), 2,6-dimetyl-4-(2-propyl)benzenamínu (0,0011 mol), N,N,N',N'-tetrametyl-1,8-naftaléndiamínu (0,0022 mol) a 1M roztoku HCl v éteri (2,3 ml; 0,0023 mol) a 1,4-dioxanu (25 ml) sa 16 hodín mieša a zahrieva na 95 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni na rotačnom vákuovom odparovači a zvyšok sa čistí pomocou HPLC na reverznej fáze. Spojené frakcie, ktoré obsahujú požadovaný produkt, sa lyofilizujú za získania 0,23 g (48 %) zlúčeniny vzorca



; teplota tavenia 198-201 °C.

Príklad 2.B9

Do zmesi 4-amino-2,5-dimetyl-3,4-benzonitrila (0,00219 mol) a 4-[[5-bróm-4,6-dichlór)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (0,00218 mol) sa pridá N,N-di(metyletyl)etanamín (0,0024 mol). Reakčná viálka sa utesní a za miešania sa zahrieva 1,5 dňa na

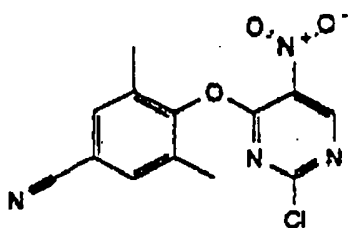
155-160 °C. Vzorka sa ochladí na teplotu miestnosti a chromatograficky sa čistí na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂). Čistenie sa dokončí pomocou preparatívnej HPLC za získania 0,05 g 4-[[5-bróm-4-chlór-6-[(4-kyano-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (5,0 %); teplota tavenia 259-260 °C.

Príklad 2.B10

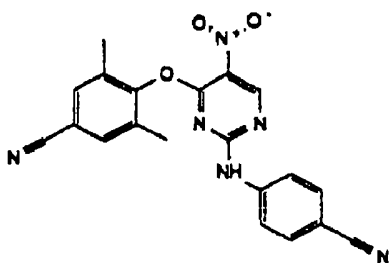
Do roztoku 4-[[5-bróm-4,6-dichlór)-2-pyrimidinylamino]benzonitrila (0,00218 mol) v 1,4-dioxane (10 ml) sa postupne pridá 2,4,6-trimetylbenzenamín (0,0022 mol) a N,N-di(metyletyl)etanamín (0,0024 mol). Skúmavka sa utesní a suspenzia sa 90 hodín zahrieva na olejovom kúpeli za miešania na 120-130 °C. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa ďalší N,N-di(metyletyl)etanamín (15 ml) a vzorka sa zahrieva 64 hodín na teplotu 120-130 °C. Reakčná zmes sa potom 6 dní zahrieva na 150 °C. Vzorka sa ochladí na teplotu miestnosti, zriedi sa etylacetátom a extrahuje sa chladným 1M roztokom NaOH. Vodná fáza sa premyje etylacetátom, spojené organické fázy sa vysušia a zahustia. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂). Vzorka sa ďalej čistí preparatívnu HPLC za získania 0,53 g 4-[[5-bróm-4-chlór-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (54,9 %); teplota tavenia 220-221 °C.

Príklad 2.B11

Zmes 4-aminobenzonitrila (0,0043 mol) a (0,0021 mol) zlúčeniny



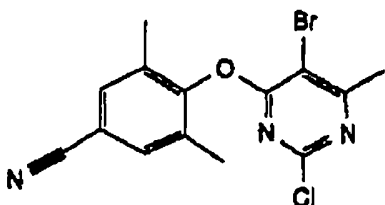
a 1,4-dioxanu (30 ml) sa 16 hodín mieša pri teplote 100 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni na rotačnom vákuovom odparovači a pevný zvyšok sa suší 16 hodín vo vákuu pri 40 °C. Získa sa 0,452 g zlúčeniny vzorca



(55 %); teplota tavenia >300 °C.

Príklad 2.B12

Do tlakovej nádoby sa predloží (0,00567 mol) zlúčeniny vzorca



4-aminobenzonitril (0,01163 mol) a 1-metyl-2-pyrrolidinón (20 ml) a reakčná zmes sa zahrieva 16 hodín na 140 °C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa acetonitril a voda. Vzniknutá zrazenina sa oddelí filtráciou a rekryštalizuje z acetonitrila za získania 1,27 g 4-[[5-brom-4-(4-kyano-2,6-dimetyl-fenoxy)-6-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (52); teplota tavenia 260-262 °C.

Príklad 2.B13

Zmes medziproduktu 11 (0,001 mol) a 2,6-dimetyl-4-amíno-benzonitrila (0,00473 mol) sa za miešania zahrieva 16 hodín na 150 °C. Vzorka sa rozpustí v CH₃OH a odparí na silikagéli (1 g). Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesi 1:1 hexan:dichlórmetan, 4:1 dichlórmetan:hexan a nakoniec čistým dichlórmetanom (2 l). Požadované frakcie sa odparia a zvyšok sa suší 16 hodín vo vákuu pri 45 °C. Získaný produkt sa rozpustí v dichlórmetane a prevedie do 4ml viálky a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa 0,120 g 4-[[5-bróm-6-[(4-kyano-2,6-dimetylfenyl)amíno]-2-pyrimidinyl]amíno]benzonitrila (28,6 %); teplota tavenia 277-280 °C.

Príklad 2.B14

Zmes 4-[[5-bróm-4-(4-kyano-2,6-dimetylfenoxy)-6-chlór-2-pyrimidinyl]amíno]benzonitrila (0,00250 mol) a 0,5M roztoku NH₃ v 1,4-dioxane (0,015 mol) sa zahrieva v tlakovej nádobe 4 dni na teplotu 150 °C. Vzorka je 2 dni pri teplote miestnosti, potom sa pomaly pridá voda, dokiaľ nevznikne zrazenina. Zmes sa mieša 2 hodiny a potom sa filtruje. Pevná látka sa rekryštalizuje z CH₃CN za získania 0,58 g frakcie 1 a filtrát sa odparí za získania frakcie 2. Obidve frakcie sa spoja a chromatograficky sa čistia na silikagéli za elúcie dichlórmetanom. Požadované frakcie sa po odparení rekryštalizujú z CH₃CN za získania 0,44 g 4-[[4-amíno-5-bróm-6-(4-kyano-2,6-dimetylfenyl)amíno]-2-pyrimidinyl]amíno]benzonitrila (40,5 %). Vzorka sa suší 16 hodín vo vákuu 25 Pa (0,2 mm Hg) pri 80 °C.

Príklad 2.B15

Do tlakovej nádoby sa predloží 4-[[5-bróm-4-(4-kyano-2,6-dimetylfenoxy)-6-chlór-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (0,000660 mol), tetrahydrofuran (1 ml) a 1-pyrrolidinetanamín (0,00198 mol). Zmes sa zahrieva 16 hodín na 75 °C. Potom sa pridá dichlórmetan a zmes sa premyje vodou, vysuší, filtruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesi 1:9 metanol:metylénychlorid poskytne pevnú látku, ktorá sa rozpustí v CH₃CN. Potom sa pridá 1,0M roztok HCl v dietyléteri (0,48 ml) a zmes sa ochladí v ľade. Filtrácia poskytne 0,19 g 1:1 hydrochloridu 4-[[5-bróm-4-(4-kyano-2,6-dimetylfenoxy)-6-[(1-pyrrolidinyl)-etyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilita (50,6 %); teplota tavenia 208-210 °C.

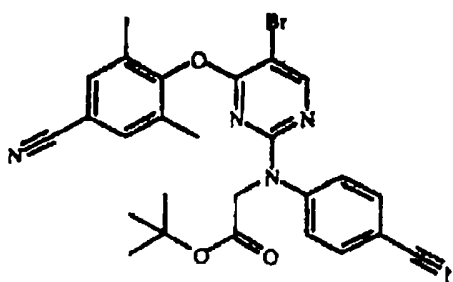
Príklad 2.B16

Do tlakovej nádoby sa predloží 4-[[5-bróm-4-(4-kyano-2,6-dimetylfenoxy)-6-chlór-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit (0,00064 mol), tetrahydrofuran (3 ml), O-metylhydroxylamín (0,06 g), 1N roztok NaOH v tetrahydrofurane (0,00067 mol). Reakčná zmes sa mieša 3 dni pri teplote miestnosti, potom 1 deň pri teplote 75 °C, 1 deň pri teplote 90 °C a 2 dni pri teplote 110 °C. Do O-metylhydroxylamínu (0,60 g) sa pridá tetrahydrofuran (4 ml) a 50% NaOH (0,00719 mol). Kvapalina sa dekantuje do reakčnej banky a reakčná zmes sa zahrieva 3 dni na teplotu 110 °C. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rozpustí v dichlórmetane, premyje sa nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, vysuší síranom sodným, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa kryštalizuje z

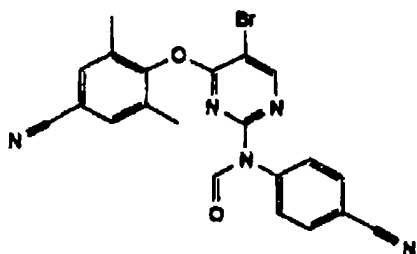
CH₃CN, oddelí sa filtráciou a vysuší, získa sa 0,15 g 4-[[5-bróm-4-(4-kyano-2,6-dimetylfenoxy)-6-(metoxyamino)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (51 %); teplota tavenia 185-186 °C. Vzorka sa suší 16 hodín pri 80 °C vo vákuu 25 Pa (0,2 mm Hg).

Príklad 2.B17

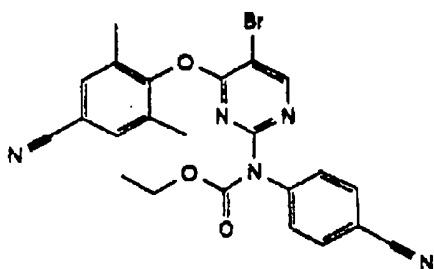
a) n-Butyllítium (2,0 ml, 0,005 mol) sa pri 0 °C pridá k miešanému roztoku 1-(metyletyl)-2-propanamínu (0,70 ml, 0,005 mol) v tetrahydrofurane (300 ml). Zmes sa mieša a chladí 30 minút a potom sa pridá zlúčenina 17 (0,005 mol). Výsledná zmes sa za chladenia mieša 30 minút a potom sa pridá 1,1-dimetyletyl brómacetát (1,5 ml, 10 mmol) a zmes sa vytemperuje na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa mieša tri hodiny. Do inej banky sa predloží roztok 1-(metyletyl)-2-propanamínu (0,70 ml, 5 mmol) v tetrahydrofurane (50 ml) a za miešania pri 0 °C sa pridá n-butyllítium (2,0 ml, 5 mmol). Zmes sa mieša 30 minút a potom sa pridá do vyššie uvedenej reakčnej zmesi, ktorá má teplotu miestnosti. Tento postup sa opakuje. Reakčná zmes sa rozloží 0,5 ml H₂O, vzorka sa zahustí na rotačnom vákuovom odparovači na silikagéli a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesi 0, 10, 20 % etylacetátu v hexane. Získa sa biela pevná látka (teplota tavenia 195-197 °C) vzorca:



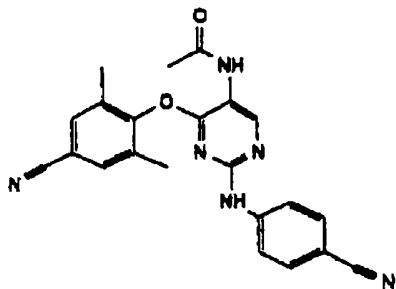
b) Do suspenzie zlúčeniny 17 v 40 ml N-metylformamidu sa pridá 0,24 g NaH. Perliaca zmes sa mieša 90 minút. Potom sa pripraví roztok 1,4-dichlór-1,4-butandiónu v 10 ml N,N-dimetylformamidu a ochladí sa v ľadovom kúpeli. Do chladeného roztoku 1-(metyletyl)-1-propanamínu sa potom pridá zmes pripravená zo zlúčeniny 17 a roztok vytemperuje na teplotu miestnosti a mieša sa 42 hodín. Potom sa pridá ďalších 0,24 g NaH a reakčná zmes sa mieša 3 dni. Potom sa zriedi éterom a naleje do ľadu. Zrazenina sa oddelí filtráciou, dvojfázový filtrát sa oddelí a kyslá vodná frakcia sa extrahuje dvakrát éterom. Spojené éterové frakcie sa premyjú malými objemami destilovanej vody a vysušia sa. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli. Preperatívna HPLC na reverznej fáze a lyofilizácia príslušných frakcií poskytne 0,07 g (7,8 %, teplota tavenia 232-233 °C) zlúčeniny vzorca:



c) Do banky sa v atmosfére argónu predloží 60% NaH a tetrahydrofuran. Reakčná zmes sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti a potom sa pridá zlúčenina 17. Zmes sa mieša 1 hodinu a potom sa pridá etylkarbonchloridát. Reakčná zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čiastočne rozpustí v dimetylsulfoxide a filtruje sa. Filtrát sa chromatograficky čistí na reverznej fáze a potom lyofilizuje za získania 0,47 g (18 %) zlúčeniny vzorca:



d) Zmes 4-[[5-amino-4-(4-kyano-2,6-dimetylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (0,00147 mol), acetanhydridu (10 ml) a 2-propanónu (10 ml) sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti. Zmes sa potom zahrieva na 55 °C a pridajú sa ďalšie 3 ml acetanhydridu. Zmes sa mieša a zahrieva 18 hodín a potom sa 6 dní mieša pri teplote miestnosti. Vzorka sa zahustí na rotačnom vákuovom odparovači a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesí 0, 0,5, 1, 1,5 a 2 % (10% NH₄OH v CH₃OH) a metylénchloride. Produkt sa 16 hodín suší vo vákuu pri 60 °C, získa sa zlúčenina vzorca:



(teplota tavenia 290-295 °C)

Príklad 2.B18

Zmes 4-[[4-(4-kyano-2,6-dimetylfenoxy)-5-nitro-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitrila (0,0005 mol) a tetrahydrofuranu (20 ml) sa cez noc hydrogenuje v prítomnosti 10% Pd/C (0,100 g). Po spotrebovaní 3 ekvivalentov H₂ (0,0015 mol) sa katalyzátor oddelí filtráciou a filtrát sa zahustí na rotačnom vákuovom odparovači a 16 hodín sa suší vo vákuu pri 40 °C. Získa sa 0,15 g 4-[(5-amino--4-(4-kyano-2,6-dimetylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila (84 %); teplota tavenia >300 °C.

Príklad 2.B19

Zmes 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-5-nitro-2-pyrimidinyl]amino]benzotrila (0,001 mol), 10% Pd/C (0,025 g), etanola (20 ml) a hydrazínu (0,030 mol) sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni na rotačnom vákuovom odparovači a zvyšok sa prevedie do zmesi tetrahydrofuranu (20 ml) a metanola (1 ml). Potom sa pridá druhý podiel hydrazínu (0,5 g) a reakčná zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa pridá tretí podiel hydrazínu (0,5 ml) a reakčná zmes sa mieša ďalších 16 hodín pri teplote miestnosti. Vzorka sa zahustí na rotačnom vákuovom odparovači na silikagéli (1 g) a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesí 0,5 %, 1,2 % a 10% (NH₄OH v CH₃OH) v dichlórmetane). Požadované frakcie sa čistia preparatívnou HPLC za získania 0,24 g 4-[[5-amino-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)-amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrila (70 %); teplota tavenia 224-225 °C.

Príklad 2.B20

Zmes zlúčeniny 3 (0,001 mol), trimetylsilankarbonitrila (0,0012 mol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,020 g), CuI (0,010 g) a CF₃COOH/H₂O (3 ml) sa v uzatvorenej skúmavke zahrieva 10 hodín na 110 °C. Potom sa pridá druhý podiel katalyzátora Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,020 g), CuI (0,010 g) a CF₃COOH/H₂O (3 ml) a reakčná zmes sa mieša 10 hodín pri teplote 110 °C. Zmes sa zahustí na rotačnom vákuovom odparovači a zvyšok sa chromatograficky čistí HPLC na reverznej fáze. Požadované frakcie sa zahustia prúdom N₂ a potom sa sušia vo vákuu 16 hodín pri 40 °C. Získa sa 0,011 g 4-[[5-etylnyl-4-[(2,4,6-tri-

metylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila; teplota tavenia 165-175 °C.

Príklad 2.B21

Zmes zlúčeniny 3 (0,000906 mol), tributylfenylstananu (0,000906 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,002718 mol) a 1,4-dioxanu (3 ml) sa v atmosfére dusíka v utesnenej skúmavke zahrieva 16 hodín na 110 °C. Reakčná zmes sa ochladí a zahustí na rotačnom vákuovom odparovači. Vzorka sa čistí preparatívnou HPLC na reverznej fáze, potom sa vysuší v prúde argónu a potom vo vákuu. Získa sa 0,0845 g 4-[[5-fenyl-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]l-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitrila; teplota tavenia 209-214 °C.

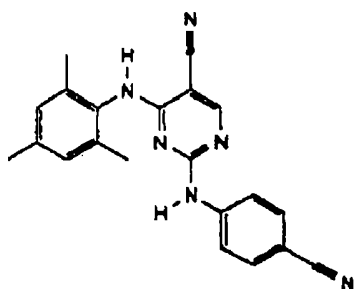
Príklad 2.B22

Zmes zlúčeniny 3 (0,001 mol), tetraetenylstananu (0,22 ml), 1,4-dioxanu (2 ml) a Pd(PPh₃)₄ (0,112 g) sa v utesnenej skúmavke v atmosfére argónu mieša a zahrieva 16 hodín na 100 °C. Potom sa pridá ďalší tetraetenylstanan a Pd(PPh₃)₄ a reakčná zmes sa opäť mieša a zahrieva v atmosfére argónu. Reakčná zmes sa potom zahustí na rotačnom vákuovom odparovači a čistí pomocou preparatívnej HPLC. Produkt sa suší prúdom dusíka a potom vo vákuu 4 hodiny pri 60 °C za získania 0,422 g 4-[[5-etenyl-4-[(2,4,6-trimetyl-fenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrila, teplota tavenia 237-242 °C.

Príklad 2.B23

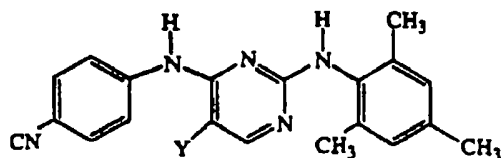
Zmes zlúčeniny 3 (0,001225 mol), CuCN (0,001470 mol) a N,N-dimetylformamidu (2 ml) sa v utesnenej skúmavke

v atmosfére argónu mieša a zahrieva 16 hodín na teplotu 160 °C. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesi CH₂Cl₂/hexan 1/1 a potom čistým CH₂Cl₂. Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa pri teplote miestnosti prevrství dichlórmetanom. Po vysušení vo vákuu (40 °C, 24 hodín) sa získa 0,0864 g (24 %; teplota tavenia 254-259 °C) zlúčeniny vzorca:



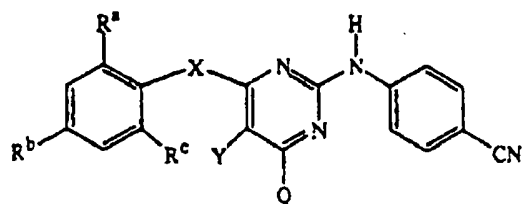
Tabuľky 2, 3, 4 a 5 uvádzajú zlúčeniny vzorca (I-B), ktoré sa pripravia analogicky ako zlúčeniny vo vyššie uvedených príkladoch.

Tabuľka 2



Číslo zlúčeniny	Číslo príkladu	Y	Fyzikálne dáta (teplota tavenia)
1	2.B1a	Cl	-
2	2.B1a	Br	227-228 °C
22	2.B11	NO ₂	224-226 °C

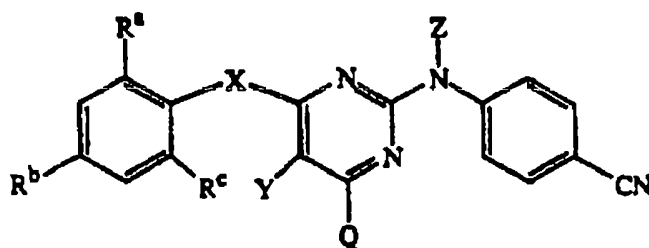
Tabuľka 3



Č. zlúč.	Č. pr.	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	T _{tavenia} (°C)
3	2.B1b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Br	H	227-228
4	2.B2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	241-242
5	2.B3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	H	224-226
6	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	H	218-219
7	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S	Cl	H	264-266
8	2.B5	CH ₃	Br	CH ₃	O	Cl	H	237-238
9	2.B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Cl	H	217-219
10	2.B4	Br	CH ₃	Br	NH	Cl	H	262-263
11	2.B4	Br	Br	F	NH	Cl	H	20D-202
12	2.B4	CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	NH	Cl	H	214-215
13	2.B4	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	H	281-283
14	2.B4	Cl	Cl	CH ₃	NH	Cl	H	243-245
15	2.B5	Cl	Br	CH ₃	O	Cl	H	244-247
16	2.B5	CH ₃	Cl	CH ₃	O	Cl	H	232-235
17	2.B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	288-289
18	2.B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	H	283-284
19	2.B7	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	266-268
20	2.B3	Cl	Cl	CH ₃	NH	Br	H	253-254
21	2.B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Br	H	243-245
23	2.B23	CH ₃	CN	CH ₃	NH	CN	H	275-290
24	2.B23	CH ₃	Br	CH ₃	NH	CN	H	291-299
25	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	248-250
26	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	255-256
27	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH ₂	
28	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	213-214
29	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-C ₂ H ₅	263-264

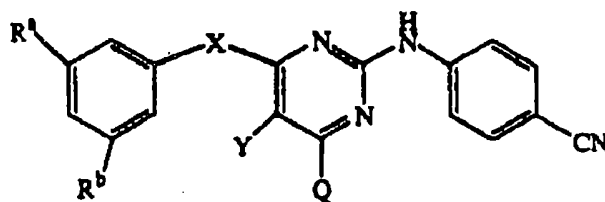
Č. zlúč.	Č. pr.	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	T _{tavenia} (°C)
30	2.BI4	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	NH ₂	272-274
31	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	NH ₂	199-202
32	2.B11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	NO ₂	H	>300
33	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	H	207-215
34	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Cl	225-226
35	2.B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Cl	273-276
36	2.B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Br	281-282
37	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Br	214-215

Tabuľka 4



Č. zlúč.	Č. pr.	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	Z	T _{tavenia} (°C)
38	2.B17c	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	COCH ₃	194-196

Tabuľka 5



Č. zlúč.	Č. pr.	R ^a	R ^b	X	Y	Q	T _{tavenia} (°C)
39	2.B5	Cl	Cl	S	Br	H	198-200

2.C. Farmakologické príklady

Príklad 2.C.1

Na hodnotenie in vitro aktivity zlúčenín vzorca I-B proti HIV sa použije rovnaký test ako pre zlúčeniny vzorca I-A; príklad 1.C.1. Ukázalo sa, že zlúčeniny vzorca I-B účinne inhibujú HIV-1. Konkrétne hodnoty IC_{50} , CC_{50} a SI zlúčenín vzorca I-B sú uvedené v tabuľke 6 nižšie.

Tabuľka 6

Číslo zlúč.	IC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	SI
2	0,030	82,6	2730
3	0,006	4,4	738
1	0,004	10,9	2787
4	0,002	10,0	5555
5	0,002	0,4	178
6	0,009	>100	>11049
7	0,084	>100	>1182
8	0,012	>100	>8298
9	0,003	1,2	376
10	0,005	0,4	92
11	0,002	0,4	183
12	0,020	48,5	2393
13	0,0005	0,4	860
14	0,002	0,4	191
15	0,010	>100	>9661
16	0,010	>100	>10416
17	0,002	>10	>6451
18	0,001	>10	>7142

3. Zlúčeniny vzorca I-C

V nasledujúcom texte znamená „RT“ teplotu miestnosti, „THF“ je tetrahydrofuran a „EtOAc“ je etylacetát.

3.A. Príprava medziproduktov

Príklad 3.A.1

Východzí 2,4-dichlór-1,3,5-triazín sa pripraví s 34,8% výťažkom podľa publikácie v Synthesis 1981, 907. Do intenzívne miešaného roztoku 2,4-dichlór-1,3,5-triazínu (0,0238 mol) v 1,4-dioxane (120 ml) sa naraz pridá 4-amínobenzonitril (0,0240 mol) a do výslednej suspenzie sa pridá N,N-bis(1-metyletyl)etanamín (0,0241 mol). Reakčná zmes sa mieša 48 hodín pri teplote miestnosti, zmes sa potom zahustí vo vákuu a získa sa viskózný oranžový olej, ktorý sa rozpustí v EtOAc a pridá sa chladný 1M roztok NaOH. Vodná fáza sa extrahuje EtOAc, spojené organické extrakty sa vysušia bezvodovým síranom horečnatým, filtrujú a filtrát sa odparí za získania 5,27 g žltého prášku, ktorý sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesí 100 % CH₂Cl₂ až 90:10 CH₂Cl₂/Et₂O). Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí za získania 3,87 g šedobielej pevnej látky, ktorá sa rekryštalizuje z CH₃CN, oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 3,57 g (64,8 %) 4-[(4-chlór-1,3,5-triazín-2-yl)amino]benzonitrila (medziprodukt 1).

3.B. Príprava finálnych zlúčenín

Príklad 3.B.1

Medziprodukt 1 (0,00160 mol) sa čiastočne rozpustí za miešania v 1,4-dioxane (10 ml) a postupne sa pridá 2,4,6-trimetylbenzenamín (0,00164 mol) a N,N-bis(1-metyletyl)etanamín (0,00164 mol) a výsledná suspenzia sa za miešania zahrieva do varu. Zmes sa vyčeri pri 40-50 °C. Po 4,5 dňoch varu sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti, zriedi éterom a pridá sa chladný 1M roztok NaOH. Potom sa pridá EtOAc za účelom rozpustenia všetkých pevných podielov medzi 2 vrstvy. Organická fáza sa oddelí a extrahuje chladným 1M roztokom NaOH. Spojené vodné frakcie sa premyjú EtOAc a pH sa upraví pomocou pevného NaOH na >10. Spojené organické fázy sa vysušia bezvodovým síranom horečnatým, filtrujú a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu za získania 0,60 g hnedého vosku, ktorý sa chromatograficky čistí na silikagéli (eluent: 100 % CH₂Cl₂ až 80:20 CH₂Cl₂/Et₂O). Čisté frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odparí za získania 0,40 g bieleho vosku, ktorý sa rekryštalizuje z CH₃CN. Zrazenina sa oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 0,24 g (45,4 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila (zlúčenina 1).

Príklad 3.B.2

Do banky opatrenej prikvapkavacím lievikom sa predloží NaH (0,0025 mol) a THF (5 ml). Potom sa počas 15 minút za miešania prikvapká roztok 2,4,6-trimetylfenola (0,00206 mol) v THF (15 ml). Reakčná zmes sa mieša 45 minút pri teplote miestnosti a potom sa naraz pridá medziprodukt 1 (0,00203

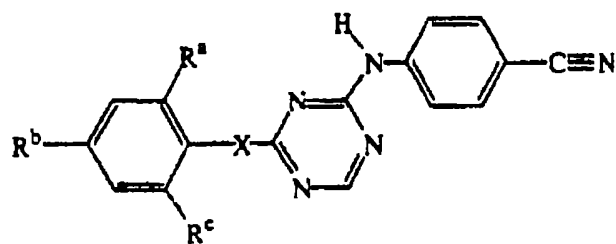
mol). Reakčná zmes sa mieša 4 dni, potom sa rozloží naliatím na ľad (75 ml). Keď sa ľad rozpustí, vznikne malé množstvo zrazeniny. Do zmesi sa pridá Et₂O a EtOAc a frakcie sa oddelia. pH vodnej fázy sa zvýši na >10 pridaním pevného NaOH a zmes sa extrahuje EtOAc. Spojené organické fázy sa premyjú chladným 1M roztokom NaOH a vysušia bezvodovým síranom horečnatým. Zahustenie vo vákuu poskytne 0,65 g bieleho prášku, táto frakcia sa rekryštalizuje z CH₃CN, oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 0,50 g (74,4 %) 4-[[4-(2,4,6-trimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila (zlúčenina 2).

Príklad 3.B.3

Do miešanej zmesi medziproduktu 1 (0,00203 mol) a 1,4-dioxanu (15 ml) sa postupne pridá 2,4,6-trimetylbenzentiol (0,00204 mol) a N,N-bis(1-metyletyl)etanamín (0,00207 mol) a zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá tetrahydrofuran (10 ml) a reakčná zmes sa zahrieva 64 hodín do varu. Potom sa ochladí na teplotu miestnosti a zriedi EtOAc a pridá sa chladný 1M roztok NaOH. Vodná fáza sa extrahuje EtOAc, keď sa predtým jej pH upraví na >10 pridaním pevného NaOH. Spojené organické fázy sa vysušia bezvodovým síranom horečnatým a zahustia za získania 0,75 g žltého prášku. Zvyšok sa kryštalizuje z CH₃CN, oddelí filtráciou a vysuší, získa sa 0,64 g (90,7 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimetyl-fenyl)tio]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrila (zlúčenina 3).

Tabuľka 7 uvádza zlúčeniny vzorca I-C, ktoré sa pripravujú postupom podľa vyššie uvedených príkladov.

Tabuľka 7



Č. zlúč.	Č. pr.	X	R ^a	R ^b	R ^c	T _{tavenia} (°C)
1	3.B1	NH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	248-249
2	3.B2	O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	220-221
3	3.B2	O	CH ₃	Br	Cl	221-222
4	3.B3	S	CH ₃	CH ₃	CH ₃	256-257
5	3.B2	O	Br	CH ₃	Br	255-257
6	3B.1	NH	Br	CH ₃	Br	285-286
7	3B.1	NH	CH ₃	Br	CH ₃	248-249

3.C. Farmakologický príklad

Príklad 3.C.1

Na in vitro hodnotenie aktivity zlúčenín vzorca (I-C) proti HIV sa použije rovnaký test ako pre zlúčeniny vzorca I-A opísaný v príklade 1.C.1. Zlúčeniny vzorca I-C vykazujú efektívnu inhibíciu HIV-1. Konkrétne hodnoty IC₅₀, CC₅₀ a SI zlúčenín vzorca I-C sú uvedené v tabuľke 8 nižšie.

T A B U L K A 8

Číslo zlúč.	IC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)	SI
1	0,0004	9,1	
2	0,0006	>100	
3	0,0011	56,2	
4	0,0022	>100	
5	0,0016	10,1	6452
6	0,0005	1,0	1901
7	0,0007	27,8	39722

4. Príprava častíc podľa predkladaného vynálezu

Zmes 8 g zlúčeniny 17 vzorca I-A a 12 g hydroxypropylmetylcelulózy 2910 5 mPa.s (HPMC 2910 5 mPa.s) sa mieša, dokiaľ nie je homogénna. Zmes sa naplní do jednoskrutkového extrudéra Gimac L/D 24:1 s nasledujúcimi prevádzkovými parametrami: rýchlosť skrutky 30 otáčok/min, rozmedzie teploty 70 °C až 235 °C. Výťažok je 17 g (85 %). Extrudát taveniny sa melie a použije sa frakcia s veľkosťou častíc do 150 μ m (podmienka I bodu 6) a medzi 500 a 850 μ m (podmienka II v bode 6).

5. Tepelná stabilita antivírusovej zlúčeniny v extrudáte taveniny

Tepelná stabilita zlúčenín 17 vzorca I-A po extrúzii taveniny sa stanoví pomocou HPLC (kvapalinová chromatografia s vysokým rozlíšením). Týmto spôsobom nebol zistený žiadny

rozklad antivírusovej zlúčeniny, čo potvrdzuje tepelnú stabilitu uvedenej zlúčeniny po extrúzii taveniny.

6. Testovanie rozpustnosti

Pre frakcie extrudovanej taveniny opísané v bode 4 bola uskutočnená štúdia in vitro rozpustnosti. Do rozpúšťacieho média sa priamo pridá 375 mg každej frakcie. Pre frakcie s veľkosťou častíc medzi 500 a 850 μm sa urobí tiež plnenie do želatínových toboliek č. 0EL, ktoré sa potom vložia do rozpúšťacieho média (III). Rozpúšťacím médiom bolo 900 ml 0,1N HCl pri 37 °C v aparáte 2 (USP23, <711> Dissolution, str. 1791-17; rýchlosť lopatky 100 ot/min). Koncentrácia aktívnej zložky 17 vzorca I-A rozpustenej v testovacom médiu sa stanoví po odobraní 3ml vzorky v uvedenom čase, filtráciou vzorky na filtri millex-LCR, zmeraním jeho absorbancie pri 286 nm a následným vypočítaním jeho koncentrácie.

Boli získané nasledujúce výsledky:

Čas (min)	Percento rozpustenej aktívnej zložky		
	I	II	III
0	0,00	0,00	0,00
5	64,32	33,96	12,90
15	76,44	69,18	52,02
30	82,74	79,50	79,08
45	91,50	84,84	88,98
60	98,34	92,40	92,28

I: zlúčenina 17 vzorca I-A: HPMC 2910 5 mPa.s (hmotnostný pomer 1:1,5); frakcie s veľkosťou častíc do 150 μm

II: zlúčenina 17 vzorca I-A: HPMC 2910 5 mPa.s (hmotnostný pomer 1:1,5); frakcie s veľkosťou častíc 500 až 850 μm

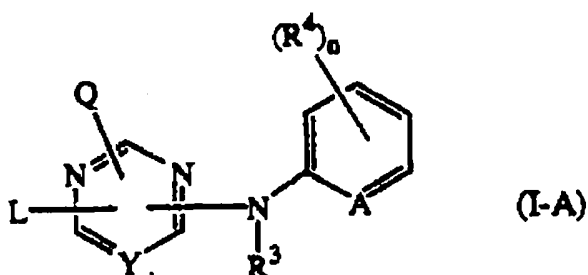
III: zlúčenina 17 vzorca I-A; HPMC 2910 5 mPa.s (1:1,5 objemovo); frakcie s veľkosťou častíc 500 až 850 μm v želatinových kapsliach č. 0 EL

In vitro testy rozpustnosti frakcií extrudátu taveniny a frakcie naplnené do želatinových toboliek ukazujú, že po 60 minútach dôjde na uvoľnenie minimálne 85 % látky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Častice v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že obsahujú pevnú disperziu, ktorá obsahuje

a) antivírusovú zlúčeninu vzorca I-A



jej N-oxid, farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ alebo stereochemicky izomernú formu, kde

Y je skupina CR^5 alebo atóm dusíka;

A je skupina CH, CR^4 alebo atóm dusíka;

n je číslo 0, 1, 2, 3 alebo 4;

Q je skupina $-NR^1R^2$, alebo pokiaľ Y je CR^5 , potom Q môže tiež byť atóm vodíka;

R^1 a R^2 sú každý nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, hydroxyskuina, C_{1-12} alkylová skupina, C_{1-12} alkyloxyskupina, C_{1-12} alkylkarbonylová skupina, C_{1-12} alkyloxykarbonylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, mono- alebo di- $(C_{1-12}$ alkyl)aminoskupina, mono- alebo di- $(C_{1-12}$ alkyl)amínokarbonylová skupina, kde uvedené C_{1-12} alkylové skupiny môžu byť prípadne každá individuálne substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí

hydroxyskupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, hydroxyC₁₋₆alkyloxyskupina, karboxylová skupina, C₁₋₆alkyloxykarbonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, iminoskupina, aminokarbonylová skupina, aminokarbonylamínoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)amínoskupina, arylová skupina a skupina Het; alebo

R¹ a R² môžu dohromady tvoriť pyrrolidinylovú skupinu, piperidinylovú skupinu, morfolinylovú skupinu, azidoskupinu alebo mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amínoc₁₋₄alkylidénovú skupinu,

R³ je atóm vodíka, arylová skupina, C₁₋₆alkylkarbonylová skupina, C₁₋₆alkylová skupina, C₁₋₆alkyloxykarbonylová skupina, C₁₋₆alkylová skupina substituovaná C₁₋₆alkyloxykarbonylovou skupinou; a

každý R⁴ je nezávisle hydroxyskupina, atóm halogénu, C₁₋₆alkylová skupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, kyanoskupina, aminoskupina, karbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, trihalogénmetylová skupina, trihalogénmetyloxyskupina, alebo pokiaľ Y je skupina CR⁵, potom R⁴ môže byť tiež C₁₋₆alkylová skupina substituovaná kyanoskupinou alebo aminokarbonylovou skupinou;

R⁵ je atóm vodíka alebo C₁₋₄alkylová skupina;

L je skupina -X¹-R⁶ alebo skupina -X²-Alk-R⁷, kde

R⁶ a R⁷ sú nezávisle fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, C₁₋₆alkylová skupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, C₁₋₆alkylkarbonylová skupina,

C₁₋₆alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluórmetylová skupina; alebo pokiaľ Y je skupina CR⁵, potom R⁶ a R⁷ môžu tiež byť vybrané zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami, z ktorých každý je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvorí aminokarbonylová skupina, trihalogénmetyloxyskupina a trihalogénmetylová skupina; alebo pokiaľ Y je atóm dusíka, potom R⁶ a R⁷ môžu byť tiež vybrané zo skupiny, ktorú tvorí indanylová alebo indolylová skupina, kde každá indanylová alebo indolylová skupina môžu byť substituované jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, C₁₋₆alkylová skupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, C₁₋₆alkylkarbonylová skupina, C₁₋₆alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluórmetylová skupina;

X¹ a X² sú každý nezávisle skupina -NR³-, skupina -NH-NH-, skupina -N=N-, skupina -O-, skupina -S-, skupina -S(=O)- alebo skupina -S(=O)₂-;

Alk je C₁₋₄alkandiylová skupina; alebo

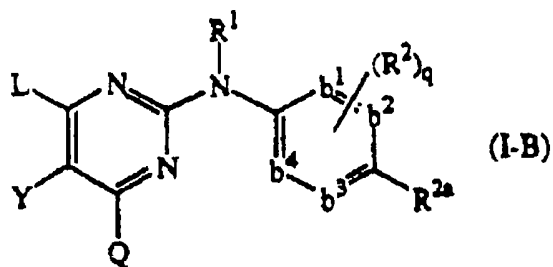
pokiaľ Y je skupina CR⁵, potom skupina L môže byť tiež vybraná zo skupiny, ktorú tvorí C₁₋₁₀alkylová skupina, C₃₋₁₀alkenylová skupina, C₃₋₁₀alkynylová skupina, C₃₋₇cykloalkylová skupina alebo C₁₋₁₀alkylová skupina substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí C₃₋₇cykloalkylová skupina, indanylová skupina, indolylová a fenylová skupina, kde uvedená fenylová skupina, indanylová a

indolylová skupina môžu byť substituované jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, C₁₋₆alkylová skupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, kyanoskupina, amiinokarbonylová skupina, C₁₋₆alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, trihalogénmetylová skupina, trihalogénmetyloxyskupina a C₁₋₆alkylkarbonylová skupina;

aryl je fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C₁₋₆alkylová skupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluórmetylová skupina;

Het je alifatický alebo aromatický heterocyklický zvyšok; kde je uvedený alifatický heterocyklický zvyšok vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, homopiperidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydrotienylová skupina, kde každý uvedený alifatický heterocyklický zvyšok môže byť prípadne substituovaný oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zvyšok je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrrolylová skupina, furanylová skupina, tienylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický heterocyklický zvyšok môže byť prípadne substituovaný hydroxyskupinou; alebo

antivírusovú zlúčeninu vzorca I-B



alebo jej N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli, kvartérne amíny a jej stereochemicky izomerné formy, kde $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ je dvojitý zvyšok vzorca

$-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-2);

$-CH=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-3);

$-N=CH-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-4);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-N=$ (b-5);

$-CH=N-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-6);

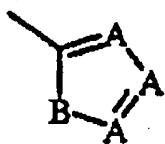
$-N=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-7);

q je číslo 0, 1, 2; alebo, pokiaľ je to možné, q je 3 alebo 4;

R^1 je atóm vodíka, arylová skupina, formylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná formylovou skupinou, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina;

R^{2a} je kyanoskupina, aminoskupina, mono- alebo di(metyl)aminokarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná kyanoskupinou, aminoskupina alebo mono- alebo di(metyl)aminokarbonylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná kyanoskupinou alebo C_{2-6} alkynylová skupina substituovaná kyanoskupinou;

každý R^2 je nezávisle hydroxyskupina, atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina prípadne substituovaná kyanoskupinou alebo skupinou $-C(=O)R^6$, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénov alebo kyanoskupinou, C_{2-6} alkynylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénov alebo kyanoskupinou, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina, polyhalogénmetyltioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina $-NH-S(=O)_pR^6$, skupina $-C(=O)R^6$, skupina $-NHC(=O)H$, skupina $-C(=O)NHNH_2$, skupina $-NHC(=O)R^6-C(=NH)R^6$ alebo zvyšok vzorca (c)



(c)

kde každé A nezávisle predstavuje atóm dusíka, skupinu CH alebo skupinu CR^6 ;

B je skupina NH, atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NR^6 ;

p je číslo 1 alebo 2; a

R^6 je metylová skupina, aminoskupina, mono- alebo dimetylaminoskupina alebo polyhalogénmetylová skupina;

L je C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{2-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, kde každá uvedená alifatická skupina môže byť substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí

- C₃₋₇cykloalkylová skupina
- indolylová skupina alebo izoindolylová skupina, každá prípadne substituovaná jedným, dvoma, tromi alebo štyrmi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C₁₋₆alkylová skupina, hydroxyskupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, kyanoskupina, amínokarbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina a C₁₋₆alkylkarbonylová skupina
- fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina alebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh môže byť prípadne substituovaný jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny uvedenej pri R²; alebo

L je skupina -X-R³, kde

R³ je fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina alebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh môže byť prípadne substituovaný jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny uvedenej pri R²; a

X je skupina -NR¹-, skupina -NH-NH-, skupina -N=N-, skupina -O-, skupina -C(=O)-, skupina -CHOH-, skupina -S-, skupina -S(=O)- alebo skupina -S(=O)₂-;

Q je atóm vodíka, C₁₋₆alkylová skupina, atóm halogénu, polyhalogénC₁₋₆alkylová skupina alebo skupina -NR⁴R⁵; a

R^4 a R^5 sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, hydroxyskupina, C_{1-12} alkylová skupina, C_{1-12} alkyloxyskupina, C_{1-12} alkylkarbonylová skupina, C_{1-12} alkyloxykarbonylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, mono- alebo di(C_{1-12} alkyl)aminskupina, mono- alebo di(C_{1-12} alkyl)amínokarbonylová skupina, kde každá vyššie uvedená C_{1-12} alkylová skupina môže byť prípadne individuálne substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, hydroxy C_{1-6} alkyloxyskupina, karboxylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, iminoskupina, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)amínskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina, polyhalogénmetyltioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina $-NH-S(=O)_pR^6$, skupina $-C(=O)R^6$, skupina $-NHC(=O)H$, skupina $-C(=O)_2$, skupina $-NHC(=O)R^6$, skupina $-C(=NH)R^6$, arylová skupina a skupina Het; alebo

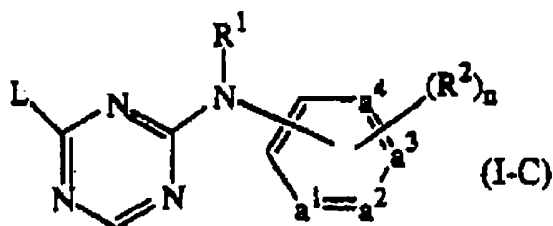
R^4 a R^5 môžu dohromady tvoriť pyrrolidinylovú skupinu, piperidinylovú skupinu, morfolinylovú skupinu, azidoskupinu alebo mono- alebo di(C_{1-12} alkyl)amínoc C_{1-4} alkylidénovú skupinu;

Y je hydroxyskupina, atóm halogénu, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, C_{2-6} alkynylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénu, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná kyanoskupinou alebo skupinou $-C(=O)R^6$, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)aminskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina, polyhalogénmetyltioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina

-NH-S(=O)_pR⁶, skupina -C(=O)R⁶, skupina -NHC(=O)H, skupina -C(=O)NHNH, skupina -NHC(=O)R⁶, skupina -C(=NH)R⁶ alebo arylová skupina;

arylová skupina je fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C₁₋₆alkylová skupina, C₃₋₇cykloalkylová skupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, polyhalogénC₁₋₆alkylová skupina a polyhalogénC₁₋₆alkyloxyskupina;

Het je alifatický alebo aromatický heterocyklický zvyšok; uvedený alifatický heterocyklický zvyšok je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, homopiperidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydrotienylová skupina, kde každá uvedená alifatická heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zvyšok je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrrolylová skupina, furanylová skupina, tienylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a pyridazinylová skupina, kde každá uvedená aromatická heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná hydroxyskupinou; alebo antivírusovú zlúčeninu vzorca I-C



alebo jej N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli, kvartérne amíny a stereochemicky izomerné formy, kde

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojväzný zvyšok vzorca

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (a-3);

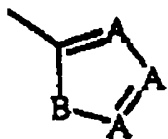
$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-4);

$-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-5);

n je 0, 1, 2, 3 alebo 4; a v prípade, kedy $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je (a-1), potom n môže byť tiež 5;

R^1 je atóm vodíka, arylová skupina, formylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná formylovou skupinou, C_{1-6} alkylkarbonylovou skupinou, C_{1-6} alkyloxykarbonylovou skupinou; a

každý zvyšok R^2 je nezávisle hydroxyskupina, atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina prípadne substituovaná kyanoskupinou alebo skupinou $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénu alebo kyanoskupinou, C_{2-6} alkynylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénu alebo kyanoskupinou, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina, polyhalogénmetyltioskupina, skupina $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^4$, skupina $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^4$, skupina $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, skupina $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^4$, skupina $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^4$ alebo zvyšok vzorca (c)



(c)

kde je každé A nezávisle atóm dusíka, skupina CH alebo skupina CR^4 ;

B je skupina NH, atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NR^4 ;

p je číslo 1 alebo 2; a

R^4 je metylová skupina, aminoskupina, mono- alebo dimetyl-aminoskupina alebo polyhalogénmetylová skupina;

L je C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{2-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, kde každá uvedená alifatická skupina môže byť substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí

- C_{3-7} cykloalkylová skupina
- indolylová skupina alebo izoindolylová skupina každá prípadne substituovaná jedným, dvoma, tromi alebo štyrmi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, amínokarbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, polyhalogénmetylová skupina, polyhalogénmetyloxyskupina a C_{1-6} alkylkarbonylová skupina
- fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina alebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh môže byť prípadne

substituovaný jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny definovanej pri R^2 ; alebo

L je skupina $-X-R^3$, kde

R^3 je fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyridinylová skupina, pyrazinylová skupina alebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh môže byť prípadne substituovaný jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny definovanej pri R^2 ; a

X je skupina $-NR^1-$, skupina $-NH-NH-$, skupina $-N=N-$, skupina $-O-$, skupina $-C(=O)-$, skupina $-CHOH-$, skupina $-S-$, skupina $-S(=O)-$ alebo skupina $-S(=O)_2-$;

aryl je fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná jedným, dvoma, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, polyhalogén C_{1-6} alkylová skupina a polyhalogén C_{1-6} alkyloxyskupina;

s výhradou, že sú vybrané zlúčeniny, kde

- L je C_{1-3} alkylová skupina; R^1 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, etylová skupina a metylová skupina; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojitý zvyšok vzorca $(a-1)$; n je 0 alebo 1 a R^7 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm fluóru, atóm

chlóru, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, etyloxyskupina a nitroskupina; alebo

- L je skupina $-X-R^3$, X je skupina $-NH-$; R^1 je atóm vodíka; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojitý zvyšok vzorca $(a-1)$; n je 0 alebo 1 a R^2 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, metylová skupina, metyloxyskupina, kyanoskupina, amínoskupina a nitroskupina a R^3 je fenylová skupina, prípadne substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, metylová skupina, metyloxyskupina, kyanoskupina, amínoskupina a nitroskupina;

a ďalej sú vybrané zlúčeniny

- N,N'-dipyridinyl-(1,3,5)-triazín-2,4-diamín;
- (4-chlórfenyl)-(4(1-(4-izobutylfenyl)-etyl)-(1,3,5)triazín-2-yl)-amín

a

(b) jeden alebo niekoľko farmaceuticky prijateľných polymérov rozpustných vo vode.

2. Častice podľa nároku 1 vyznačujúce sa tým, že ich veľkosť je menšia ako 1500 μm .

3. Častice podľa nároku 1 a 2 vyznačujúce sa tým, že zlúčenina vzorca I-A, I-B alebo I-C je v nekryštalickej fáze.

4. Častice podľa nároku 3 vyznačujúce sa tým, že pevná disperzia je vo forme pevného roztoku obsahujúceho zložky (a) a (b) alebo vo forme disperzie, kde je

amorfná alebo mikrokryštalická zložka (a) alebo amorfná alebo mikrokryštalická zložka (b) dispergovaná viac alebo menej homogénne v pevnom roztoku obsahujúcom zložku (a) a zložku (b).

5. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že zlúčeninou vzorca I-A, I-B alebo I-C je

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzoni-
nitril,

4-[[4-amino-
-5-bróm-6-(4-kyano-2,6-dimetylfenyloxy)-2-pyrimidinyl]amino-
]benzoni-
nitril (R165335),

4-[[4-amino-5-chlór-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidin-
yl]amino]benzoni-
nitril,

4-[(5-chlór-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-
amino]benzoni-
nitril,

(4-[[5-bróm-4-(4-kyano-2,6-trimetylfenoxy)-2-pyrimidinyl]-
amino]benzoni-
nitril,

(4-[[4-amino-5-chlór-6-[(4-kyano-2,6-dimetylfenyl)amino]-
2-pyrimidinyl]amino]benzoni-
nitril,

(4-[[5-bróm-6-[(4-kyano-2,6-dimetylfenyl)amino-
]-2-pyrimidinyl]amino]benzoni-
nitril,

(4-[[4-amino-5-chlór-6-(4-kyano-2,6-
dimetylfenyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzoni-
nitril,

(4-[[2-[(kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetyl-
benzoni-
nitril alebo

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]-
benzoni-
nitril.

6. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že zlúčeninou vzorca I-A je 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrinitril.

7. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že polymér rozpustný vo vode je polymér, ktorý má zdanlivú viskozitu 1 až 5000 mPa.s, keď sa rozpustí pri 20 °C vo vode s podielom hmotnosť polyméru/objem vody 2 %.

8. Častice podľa nároku 7 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že polymér rozpustný vo vode je vybraný zo skupiny, ktorú tvoria

- alkylcelulózy, ako je metylcelulóza
- hydroxyalkylcelulózy, ako je hydroxymetylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a hydroxybutylcelulóza
- hydroxyalkylalkylcelulózy, ako je hydroxyetylmetylcelulóza a hydroxypropylmetylcelulóza
- karboxyalkylcelulózy, ako je karboxymetylcelulóza
- soli alkalických kovov a karboxyalkylcelulóz, ako je karboxymetylcelulóza sodná
- karboxyalkylalkylcelulózy, ako je karboxymetyletylcelulóza
- estery karboxyalkylcelulóz
- škroby
- pektíny, ako je karboxymetylamylopektín sodný
- deriváty chitínu, ako je chitosan
- di-, oligo- a polysacharidy, ako je trehalóza, cyklodextríny a ich deriváty, alginová kyselina, jej soli s alklickými kovmi

a amoniakom, karagény, galaktomanany, tragant, agar-agar, klovatina (arabská guma), guarová guma a xantátová guma

- polyakrylové kyseliny a ich soli
- polymetakrylová kyselina, jej soli a estery, kopolyméry metakrylátu
- polyvinylalkohol
- polyalkylénoxidy, ako je polyetylénoxid a polypropylénoxid a kopolyméry etylénoxidu a propylénoxidu.

9. Častice podľa nároku 8 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že polymér rozpustný vo vode je hydroxypropyl metylcelulóza HPMC 2910 5 mPa.s.

10. Častice podľa nároku 9 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že hmotnostný pomer zložiek (a):(b) je v rozmedzí 1:1 až 1:899.

11. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že je ich možné získať extrúziou taveniny zložiek a následným mletím a prípadne preosievaním.

12. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že obsahujú pevný roztok zložený z dvoch dielov hmotnostných zlúčeniny vzorca I-A, I-B alebo I-C a troch dielov hmotnostných hydroxypropylmethylcelulózy HPMC 2910 5 mPa.s, ktoré je možné získať zmiešaním uvedených zložiek, extrúziou zmesi pri teplote v rozmedzí 20 °C - 300 °C, mletím extrudátu a prípadne preosievaním takto získaných častíc.

13. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že ďalej obsahujú jednu alebo niekoľko farmaceuticky prijateľných prísad.

14. Farmaceutická dávkovacia forma v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje terapeuticky účinné množstvo častíc podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13.

15. Dávkovacia forma podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že je upravená do tvaru tabliet na perorálne podávanie.

16. Dávkovacia forma podľa nároku 15 v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že umožňuje okamžité uvoľnenie zlúčeniny vzorca I-A, I-B alebo I-C po perorálnom požití, pričom uvedené častice sú homogénne distribuované v zmesi riedidla a látky zjednodušujúcej vstrebávanie.

17. Dávkovacia forma podľa nároku 15 alebo 16 v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že je potiahnutá filmom obsahujúcim filmotvorný polymér, plasticizér a prípadne farbivo.

18. Dávkovacia forma podľa nároku 16 v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že riedidlom je rozstrekcom vysušená zmes monohydrátu laktózy a mikrokryštalickej celulózy v pomere 75:25 a látkou zjednodušujúcou vstrebávanie je krospovidón alebo kroskarmelóza.

19. Dávkovacia forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14 až 18 v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že hmotnosť uvedených

častíc tvorí minimálne 40 % celkovej hmotnosti dávkovacej formy.

20. Spôsob prípravy častíc podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zložky najskôr zmiešajú, potom sa uvedená zmes extruduje pri teplote v rozmedzí 20 až 300 °C, extrudát sa melie a častice sa prípadne preosievajú.

21. Spôsob prípravy farmaceutickej dávkovacej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14 až 18 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zmieša terapeuticky účinné množstvo častíc podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13 s farmaceuticky prijateľnými prísadami a získaná zmes sa lisuje do tabliet alebo plní do toboliek.

22. Častice podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13 na použitie pri príprave farmaceutickej dávkovacej formy v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že túto jednotlivú dávkovaciu formu je možné uvedeným savcom podávať raz za deň.

23. Použitie častíc podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13 na prípravu farmaceutickej dávkovacej formy na perorálne podávanie savcom trpiacim vírusovou infekciou v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že túto jednotlivú dávkovaciu formu je možné uvedeným savcom podávať raz za deň.

24. Farmaceutický balíček na komerčný predaj v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje obal a perorálnu dávkovaciu formu zlúčeniny vzorca I-A, I-B alebo I-C podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14 až 19 a spojenú s opisom uvedeného balíčka.