



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **333358**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/14 (2006.01)
C07D 251/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20021443	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.08.31 PCT/EP2000/08522
(22)	Inng.dag	2002.03.22	(85)	Videreføringsdag	2002.03.22
(24)	Løpedag	2000.08.31	(30)	Prioritet	1999.09.24, EP, 99203128
(41)	Alm.tilgj	2002.03.22			
(45)	Meddelt	2013.05.13			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia			
(72)	Oppfinner	Lieven Elvire Colette Baert, Beerse, BE-, Belgia Geert Verreck, Beerse, BE-, Belgia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Partikkel bestående av en fast dispersjon
(56)	Anførte publikasjoner	EP 0834507 A1
(57)	Sammendrag	

Den foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytiske sammensetninger av antivirale forbindelser som kan administreres til et pattedyr, spesielt et menneske, som lider av en viral infeksjon. Disse sammensetninger omfatter partikler oppnåelige ved smelteekstrudering av en blanding omfattende en eller flere antivirale forbindelser og en eller flere passende vannløslige polymerer og deretter knusing av den smelteekstruderte blanding.

Foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytiske sammensetninger av antivirale forbindelser som kan administreres til et pattedyr, spesielt et menneske, som lider av en viral infeksjon. Disse sammensetninger omfatter partikler oppnåelige ved å smelteekstrudere en blanding omfattende en eller flere antivirale forbindelser og en eller flere passende vannløslige polymerer og etterfølgende knusing av den smelteekstruderte blanding.

Sammenfatningsvis omfattes oppfinnelsen av det som er gjort rede for i vedføyde kravsett.

De antivirale forbindelser som utgjør de farmasøytiske sammensetninger av den foreliggende oppfinnelse dispergeres i en bærer ved smelteekstrusjon for å oppnå en fast dispersjon for å forbedre deres biotilgjengelighet.

Forbindelser strukturelt beslektet med de foreliggende antivirale forbindelser er brakt for dagen i den tidligere teknikk.

Pharmazie (1990), 45(4), s. 284 bringer for dagen trisubstituerte derivater av 2,4,6-triklor-1,3,5-triazin med antibakteriell aktivitet.

Chem. Abstr. (1990), 112, no. 1 vedrører syntese av fluorerte derivater av 1,3,5-triazin som potensielle bakteriedrepende midler.

Chem. Abstr. (1988), 108, no. 15 beskriver 2,4,6-blandede funksjonelle substituerte 1,3,5-triaziner som antikonvulsive midler.

Chem. Abstr. (1983), 98, no. 11 vedrører fremstillingen av *p*-(2,4-diarylamino-6-S-triazinylamino)-benzaldehyd/acetofenon tiosemikarbazoner som potensielle tuberkulostatisk midler.

Chem. Abstr. (1981), 95, no. 4 beskriver fremstillingen av polypyromellitimider inneholdende dialkylamino-type melaminenheter.

Chem. Abstr. (1975), 83, no. 23 beskriver optisk aktive S-triazinderivater.

FR-A-2099730 vedrører diamino- og dinitro-S-triaziner, som kan anvendes ved fremstillingen av polymert materiale og fargestoffer.

EP-A-0795549 bringer for dagen bis-aryloksy(amino)-triazinyl-oksy(amino)arylderivater som antivirale midler.

Ashley et al. (J. Chem. Soc. (1960), januar 1, s. 4525-4532) beskriver amidinoanilino-1,3,5-triaziner med potensiell trypanocidal aktivitet.

WO 91/18887 bringer for dagen diaminopyrimidiner som magesyresekresjonsinhibitorer.

EP-A-0588762 vedrører anvendelsen av *N*-fenyl-2-pyrimidinaminderivater som proteinkinase C-inhibitorer og anticancermidler.

WO 95/10506 beskriver *N*-alkyl-*N*-aryl-pyrimidinaminer og derivater derav som kortikotropinfrigjørende faktor reseptor antagonister.

- 5 EP-A-0270111 bringer for dagen pyrimidinderivater som fungicider i agrikulturelle og hortikulturelle sammensetninger.

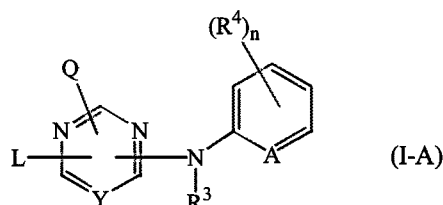
J. Med. Chem. (1969), 10, s. 974-975 beskriver 2,4-bis(arylamino)-5-metylpyrimidiner og Chem. Abstr. (1981), 95, nr. 11 beskriver 2,4-bis(arylamino)-6-metylpyrimidiner som antimikrobielle midler.

- 10 J. Med. Chem. (1996), 39, s. 4358-4360 beskjeftiger seg med 4-anilino-6-aminopyrimidiner som ikke-peptid høyaffinitets humane kortokotropinfrigjørende faktor₁ reseptorantagonister.

EP-0,834,507 bringer for dagen substituerte diamino 1,3,5-triazinderivater med HIV-replikasjonshemmende egenskaper.

- 15 Partiklene av den foreliggende oppfinnelse består av en fast dispersjon omfattende

(a) en antiviral forbindelse med formel



et N-oksid, et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form derav, hvori

Y er CR⁵ eller N;

- 20 A er CH, CR⁴ eller N;

n er 0, 1, 2, 3 eller 4;

Q er -NR¹R² eller når Y er CR⁵, så kan Q også være hydrogen;

R¹ og R² er hver uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, C₁₋₁₂alkyl,

C₁₋₁₂alkyloksy, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyloksykarbonyl, aryl, amino, mono-

- 25 eller di(C₁₋₁₂alkyl)amino, mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbonyl hvori hver av de ovennevnte C₁₋₁₂alkylgrupper eventuelt, og hver individuelt, kan være substituert med en eller to substituenten hver uavhengig valgt fra hydroksy, C₁₋₆alkyloksy, hydroksyC₁₋₆alkyloksy, karboksyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, cyano, amino, imino,

aminokarbonyl, aminokarbonylamino, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, aryl og Het; eller

R¹ og R² tatt sammen kan danne pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azido eller mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)aminoC₁₋₄alkyliden;

5 R³ er hydrogen, aryl, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkyl substituert med C₁₋₆alkyloksykarbonyl; og

hver R⁴ uavhengig er hydroksy, halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloksy, eller når Y er CR⁵ så kan R⁴ også representere C₁₋₆alkyl substituert med cyano eller aminokarbonyl;

10 R⁵ er hydrogen eller C₁₋₄alkyl;

L er -X¹-R⁶ eller -X²-Alk-R⁷ hvori

R⁶ og R⁷ hver uavhengig er fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, formyl, cyano, nitro, amino og trifluormetyl; eller når Y er CR⁵, så kan R⁶ og R⁷ også være valgt fra fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra aminokarbonyl, trihalometyloksy og trihalometyl; eller når Y er N, så kan R⁶ og R⁷ også være valgt fra indanyl eller indolyl, hver av nevnte indanyl eller indolyl kan være substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, formyl, cyano, nitro, amino og trifluormetyl; når R⁶ er eventuelt substituert indanyl eller indolyl, er den fortrinnsvis bundet til resten av molekylet via den kondenserte fenyling. For eksempel er R⁶ passende 4-, 5-, 6- eller 7-indolyl;

25 X¹ og X² er hver uavhengig -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- eller -S(=O)₂-;

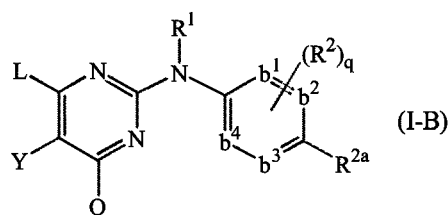
Alk er C₁₋₄alkandiyl; eller når Y er CR⁵, så kan L også være valgt fra C₁₋₁₀alkyl, C₃₋₁₀alkenyl, C₃₋₁₀alkynyl, C₃₋₇cykloalkyl, eller C₁₋₁₀alkyl substituert med en eller to substituenten uavhengig valgt fra C₃₋₇cykloalkyl, indanyl, indolyl og fenyl, hvori nevnte fenyl, indanyl og indolyl kan være substituert med en, to, tre, fire eller hvor mulig fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, aminokarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, formyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloksy og C₁₋₆alkylkarbonyl;

aryl er fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C₁-6alkyl, C₁-6alkyloksy, cyano, nitro og tri-fluormetyl;

Het er et alifatisk eller aromatisk heterocyklisk radikal; det alifatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny, piperaziny, morfoliny, tetrahydrofurany og tetrahydrotienyl hvori hver av nevnte alifatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med en oksogruppe; og det aromatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrroly, furany, tienyl, pyridyl, pyrimidiny, pyraziny og pyridaziny hvori hver av nevnte aromatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med hydroksy;

eller

en antiviral forbindelse med formel



N-oksidene, de farmasøytisk akseptable addisjonssalter, de kvaternære aminer og de stereokjemisk isomere former derav, hvori

-b¹=b²-C(R^{2a})=b³-b⁴= representerer et bivalent radikal med formel

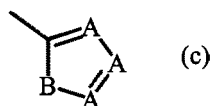
- CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH= (b-1);
- N=CH-C(R^{2a})=CH-CH= (b-2);
- CH=N-C(R^{2a})=CH-CH= (b-3);
- N=CH-C(R^{2a})=N-CH= (b-4);
- N=CH-C(R^{2a})=CH-N= (b-5);
- CH=N-C(R^{2a})=N-CH= (b-6);
- N=N-C(R^{2a})=CH-CH= (b-7);

q er 0, 1, 2; eller hvor mulig er q 3 eller 4;

R^1 er hydrogen, aryl, formyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, C_{1-6} alkyl substituert med formyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl;

R^{2a} er cyano, aminokarbonyl, mono- eller di(metyl)aminokarbonyl, C_{1-6} alkyl substituert med cyano, aminokarbonyl eller mono- eller di(metyl)aminokarbonyl,
 5 C_{2-6} alkenyl substituert med cyano, eller C_{2-6} alkynyl substituert med cyano;

hver R^2 er uavhengig hydroksy, halo, C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med cyano eller $-C(=O)R^6$, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer eller cyano, C_{2-6} alkynyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer eller cyano, C_{1-6} alkyloksy, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, karboksyl,
 10 cyano, nitro, amino, mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy, polyhalometyltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ eller et radikal med formel



hvor i hver A uavhengig er N, CH eller CR^6 ;

B er NH, O, S eller NR^6 ;

p er 1 eller 2; og

R^6 er metyl, amino, mono- eller dimetylamino eller polyhalometyl;

L er C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-7} cykloalkyl, hvorved hver av nevnte alifatiske gruppe kan være substituert med en eller to substituenten uavhengig valgt fra

* C_{3-7} cykloalkyl,

* indolyl eller isoindolyl, hver eventuelt substituert med en, to, tre eller fire substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C_{1-6} alkyl, hydroksy, C_{1-6} alkyloksy, cyano, aminokarbonyl, nitro, amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy og C_{1-6} alkylkarbonyl,

- * fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl, hvori hver av de aromatiske ringer eventuelt kan være substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra substituentene definert i R²; eller

L er -X-R³ hvori

- 5 R³ er fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl, hvori hver av de aromatiske ringer eventuelt kan være substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra substituentene definert i R²; og

X er -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-,
-S(=O)- eller -S(=O)₂-;

- 10 Q representerer hydrogen, C₁₋₆alkyl, halo, polyhaloC₁₋₆alkyl eller -NR⁴R⁵; og

R⁴ og R⁵ er hver uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, C₁₋₁₂alkyl,

- C₁₋₁₂alkyloksy, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyloksykarbonyl, aryl, amino, mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)amino, mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbonyl hvori
15 hver av de ovennevnte C₁₋₁₂alkylgrupper eventuelt, og hver individuelt, kan være substituert med en eller to substituenten hver uavhengig valgt fra hydroksy, C₁₋₆alkyloksy, hydroksyC₁₋₆alkyloksy, karboksyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, cyano, amino, imino, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy, polyhalometyltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, aryl og Het; eller

- 20 R⁴ og R⁵ tatt sammen kan danne pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azido eller mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)aminoC₁₋₄alkyliden;

Y representerer hydroksy, halo, C₃₋₇cykloalkyl, C₂₋₆alkenyl eventuelt substituert

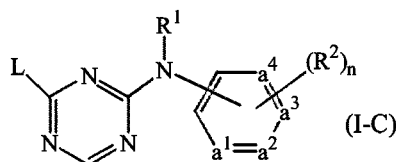
- med ett eller flere halogenatomer, C₂₋₆alkynyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer, C₁₋₆alkyl substituert med cyano eller
25 -C(=O)R⁶, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, karboksyl, cyano, nitro, amino, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy, polyhalometyltio,
-S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂,
-NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ eller aryl;

aryl er fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, nitro, polyhaloC₁₋₆alkyl og polyhaloC₁₋₆alkyloksy;

Het er et alifatisk eller aromatisk heterocyklisk radikal; det alifatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny, piperaziny, morfoliny, tetrahydrofurany og tetrahydrotieny hvori hver av nevnte alifatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med en oksogruppe; og det aromatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrroly, furany, tieny, pyridiny, pyrimidiny, pyraziny og pyridaziny hvori hver av nevnte aromatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med hydroksy; Het er ment å inkludere alle de mulige isomere former av heterocyklene nevnt i definisjonen av Het, for eksempel, inkluderer pyrroly også 2*H*-pyrroly; Het-radikalet kan være bundet til resten av molekylet med formel (I-B) gjennom ethvert ringkarbon eller heteroatom som passende, således, for eksempel, når heterocyklene er pyridiny, kan den være 2-pyridiny, 3-pyridiny eller 4-pyridiny.

eller

en antiviral forbindelse med formel



N-oksidene, de farmasøytisk akseptable addisjonssalter, de kvaternære aminer og de stereokjemisk isomere former derav, hvori

-a¹=a²-a³=a⁴- representerer et bivalent radikal med formel

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

-N=CH-N=CH- (a-3);

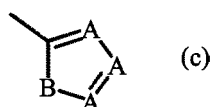
-N=CH-CH=N- (a-4);

-N=N-CH=CH- (a-5);

n er 0, 1, 2, 3 eller 4; og i tilfellet -a¹=a²-a³=a⁴- er (a-1), så kan n også være 5;

R^1 er hydrogen, aryl, formyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, C_{1-6} alkyl substituert med formyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl; og

- hver R^2 er uavhengig hydroksy, halo, C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med cyano eller $-C(=O)R^4$, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer eller cyano, C_{2-6} alkynyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer eller cyano, C_{1-6} alkyloksy, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, karboksyl, cyano, nitro, amino, mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy, polyhalometylio, $-S(=O)_pR^4$, $-NH-S(=O)_pR^4$, $-C(=O)R^4$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^4$, $-C(=NH)R^4$ eller et radikal med formel



hvor i hver A uavhengig er N, CH eller CR^4 ;

B er NH, O, S eller NR^4 ;

p er 1 eller 2; og

R^4 er metyl, amino, mono- eller dimetylamino eller polyhalometyl;

- 15 L er C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-7} cykloalkyl, hvorved hver av nevnte alifatiske gruppe kan være substituert med en eller to substituenten uavhengig valgt fra

- * C_{3-7} cykloalkyl,
- * indolyl eller isoindolyl, hver eventuelt substituert med en, to, tre eller fire substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C_{1-6} alkyl, hydroksy, C_{1-6} alkyloksy, cyano, aminokarbonyl, nitro, amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy og C_{1-6} alkylkarbonyl,
- * fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl, hvor i hver av de aromatiske ringer eventuelt kan være substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra substituentene definert i R^2 ; eller

L er $-X-R^3$ hvor i

R^3 er fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl, hvori hver av de aromatiske ringer eventuelt kan være substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra substituentene definert i R^2 ; og

X er $-NR^1-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)-$ eller $-S(=O)_2-$;

aryl er fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{1-6} alkyloksy, cyano, nitro, polyhalo C_{1-6} alkyl og polyhalo C_{1-6} alkyloksy;

med forbeholdet at forbindelser hvori

* L er C_{1-3} alkyl; R^1 er valgt fra hydrogen, etyl og metyl; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representerer et bivalent radikal med formel (a-1); n er 0 eller 1 og R^2 er valgt fra fluor, klor, metyl, trifluormetyl, etyloksy og nitro; eller

* L er $-X-R^3$, X er $-NH-$; R^1 er hydrogen; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representerer et bivalent radikal med formel (a-1); n er 0 eller 1 og R^2 er valgt fra klor, metyl, metyloksy, cyano, amino og nitro og R^3 er fenyl, eventuelt substituert med en substituent valgt fra klor, metyl, metyloksy, cyano, amino og nitro;

og forbindelsene

* *N,N'*-dipyridinyl-(1,3,5)-triazin-2,4-diamin;

* (4-klor-fenyl)-(4(1-(4-isobutyl-fenyl)-etyl)-(1,3,5) triazin-2-yl)-amin

ikke er inkludert;

og

(b) én eller flere farmasøytisk akseptable vannløslige polymerer.

Som anvendt i de foregående definisjoner og i det følgende definerer halo fluor, klor, brom og jod; polyhalometyl som en gruppe eller del av en gruppe er definert som mono- eller polyhalosubstituert metyl, spesielt metyl med ett eller flere fluora-

tomer, for eksempel, difluormetyl eller trifluormetyl; polyhaloC₁₋₆alkyl som en gruppe eller del av en gruppe er definert som mono- eller polyhalosubstituert C₁₋₆alkyl, for eksempel, gruppene definert i halometyl, 1,1-difluor-etyl og lignende; i tilfellet mer enn ett halogenatom er bundet til en alkylgruppe innenfor definisjonen

5 av polyhalometyl eller polyhaloC₁₋₆alkyl, kan de være de samme eller forskjellige; C₁₋₄alkyl som en gruppe eller del av en gruppe omfatter de rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler med fra 1 til 4 karbonatomer slik som, for eksempel, metyl, etyl, propyl, butyl og lignende; C₁₋₆alkyl som en gruppe eller del av en gruppe omfatter de rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler

10 som definert i C₁₋₄alkyl samt de høyere homologer derav inneholdende 5 eller 6 karbonatomer slik som, for eksempel pentyl eller heksyl; C₁₋₁₀alkyl som en gruppe eller del av en gruppe omfatter de rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler som definert i C₁₋₆alkyl samt de høyere homologer derav inneholdende 7 til 10 karbonatomer slik som, for eksempel, heptyl, oktyl, nonyl eller de-

15 kyl; C₁₋₁₂alkyl som en gruppe eller del av en gruppe omfatter de rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler som definert i C₁₋₁₀alkyl samt de høyere homologer derav inneholdende 11 eller 12 karbonatomer slik som, for eksempel, undekyl, dodekyl og lignende; C₁₋₄alkyliden som en gruppe eller del av en gruppe definerer bivalente rettkjedede og forgrenede hydrokarboner med fra 1 til 4

20 karbonatomer slik som, for eksempel, metylen, etylden, propylden, butylden og lignende; C₁₋₄alkandiyl som en gruppe eller del av en gruppe omfatter de radikaler definert under C₁₋₄alkyliden samt andre bivalente rettkjedede og forgrenede hydrokarboner med fra 1 til 4 karbonatomer slik som, for eksempel, 1,2-etandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl og lignende; C₃₋₇cykloalkyl som en gruppe eller del av

25 en gruppe er generisk for syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl og sykloheptyl; C₃₋₁₀alkenyl som en gruppe eller del av en gruppe definerer rettkjedede og forgrenede hydrokarbonradikaler inneholdende en dobbeltbinding og som har fra 3 til 10 karbonatomer slik som, for eksempel, 2-propenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-metyl-2-butenyl, 3-heksenyl, 3-heptenyl, 2-oktenyl,

30 2-nonenyl, 2-dekenyl og lignende, hvorved karbonatomet bundet til pyrimidinringen fortrinnsvis er et alifatisk karbonatom; C₃₋₁₀alkynyl som en gruppe eller del av en gruppe definerer rettkjedede og forgrenede hydrokarbonradikaler inneholdende en trippelbinding og som har fra 3 til 10 karbonatomer slik som, for eksempel, 2-propynyl, 2-butynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 3-metyl-2-butynyl, 3-heksynyl,

35 3-heptynyl, 2-oktynyl, 2-nonyl, 2-dekynyl og lignende, hvorved karbonatomet bundet til pyrimidinringen fortrinnsvis er et alifatisk karbonatom; C₂₋₆alkenyl definerer rettkjedede og forgrenede hydrokarbonradikaler med fra 2 til 6 karbon-

atomer inneholdende en dobbeltbinding slik som etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, heksenyl og lignende; C_{2-10} alkenyl definerer rettkjedede og forgrenede hydrokarbonradikaler med fra 2 til 10 karbonatomer inneholdende en dobbeltbinding slik som gruppene definert for C_{2-6} alkenyl og heptenyl, oktenyl, nonenyl, dekenyl og lignende; C_{2-6} alkynyl definerer rettkjedede og forgrenede hydrokarbonradikaler med fra 2 til 6 karbonatomer inneholdende en trippelbinding slik som etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, heksynyl og lignende; C_{2-10} alkynyl definerer rettkjedede og forgrenede hydrokarbonradikaler med fra 2 til 10 karbonatomer inneholdende en trippelbinding slik som gruppene definert for C_{2-6} alkynyl og heptynyl, oktyl, nonynyl, dekylnyl og lignende; C_{1-3} alkyl som en gruppe eller del av en gruppe omfatter de rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler med fra 1 til 3 karbonatomer slik som, metyl, etyl og propyl; C_{4-10} alkyl omfatter de rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler som definert over, med fra 4 til 10 karbonatomer. Begrepet C_{1-6} alkyloksy definerer rettkjedede eller forgrenede mettede hydrokarbonradikaler slik som metoksy, etoksy, propyloksy, butyloksy, pentyloksy, heksoxyloksy, 1-metyletyloksy, 2-metylpropyloksy, 2-metylbutyloksy og lignende; C_{3-6} cykloalkyloksy er generisk for syklopropyloksy, syklobutyloksy, syklopentyloksy og sykloheksyloksy.

Som anvendt heri tidligere danner begrepet (=O) en karbonylenhet når det er bundet til et karbonatom, en sulfoksidgruppe når det er bundet en gang til et svovelatom og en sulfonylgruppe når det er bundet to ganger til et svovelatom.

Når enhver variabel (f.eks. aryl, R^3 , R^4 i formel (I-A) etc.) forekommer mer enn en gang i noen bestanddel, er hver definisjon uavhengig.

Linjer tegnet inn i ringsystemer fra substituenten indikerer at bindingen kan være bundet til et hvilket som helst av de passende ringatomer. For eksempel for forbindelser med formel (I-A), kan R^4 være bundet til et hvilket som helst tilgjengelig karbonatom i fenyl- eller pyridylringen.

Addisjonssaltene som nevnt heri er ment å omfatte de terapeutisk aktive addisjonssaltformer som forbindelsene med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) er i stand til å danne med passende syrer, slik som, for eksempel, uorganiske syrer slik som hydrohalosyrer, f.eks. saltsyre eller hydrobromsyre; svovel-; salpeter-; fosforsyre og lignende syrer; eller organiske syrer slik som, for eksempel, eddik-, propan-, hydroksyeddik-, melke-, pyrodrue-, oksal-, malon-, rav-, malein-, fumar-, eple-, vin-,

sitron-, metansulfon-, etansulfon-, benzensulfon-, *p*-toluensulfon-, cyklam-, salisyl-, *p*-aminosalisyl-, pamoinsyre og lignende syrer.

De farmasøytisk akseptable addisjonssalter som nevnt i det tidligere er også ment å omfatte den terapeutisk aktive ikke-toksiske base, spesielt, metall- eller aminad-

5 disjonssaltformer som forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse er i stand til å danne. Saltene kan beileilig erholdes ved behandling av forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse inneholdende sure hydrogenatomer med passende organiske og uorganiske baser slik som, for eksempel, ammoniumsaltene, alkali- og jord-

10 alkalimetallsaltene, f.eks. litium-, natrium-, kalium-, magnesium-, kalsiumsaltene og lignende, salter med organiske baser, f.eks. benzatin-, *N*-metyl-D-glukamin-, hydrabaminsaltene, og salter med aminosyrer slik som, for eksempel, arginin, lysin og lignende. Omvendt kan saltformene omdannes ved behandling med en passende base eller syre til den frie syre- eller baseform.

Begrepet addisjonssalter omfatter også hydratene og løsningsmiddeladdisjonsfor-

15 mene som forbindelsene med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) er i stand til å danne. Eksempler på slike former er f.eks. hydrater, alkoholater og lignende.

Begrepet stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I-A), (I-B) eller (I-C), som anvendt i det foregående, definerer alle mulige forbindelser laget opp av de samme atomer bundet av den samme sekvens med bindinger, men som

20 har forskjellige tredimensjonale strukturer som ikke er utskiftbare, som forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse kan inneha. Med mindre annet er nevnt eller indikert, omfatter den kjemiske betegnelse av en forbindelse blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere former som forbindelsen kan inneha. Nevnte blanding kan inneholde alle diastereomerer og/eller enantiomerer med basismolekyl-

25 strukturen av forbindelsen. Alle stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) både i ren form eller i blanding med hverandre er tiltenkt å være omfattet innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.

Noen av forbindelsene med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) kan også forekomme i sine tautomere former. Slike former, selv om de ikke er eksplisitt indikert i formel-

30 len over er tiltenkt å være inkludert innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.

Når som helst anvendt heretter, er begrepet forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) er ment å inkludere enhver undergruppe derav, også *N*-oksidene, de farmasøytisk akseptable addisjonssalter, de kvaternære aminer og alle stereoisomere former.

- 5 Passende forbindelser med formel (I-A) er de hvori Y er CR⁵ eller N; A er CH, CR⁴ eller N; n er 0, 1, 2, 3 eller 4; Q er -NR¹R²; R¹ og R² er hver uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkyloksy, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyloksykarbonyl, aryl, amino, mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)amino, mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbonyl hvori hver av de ovennevnte C₁₋₁₂alkylgrupper eventuelt, og hver individuelt, kan være substituerte med en eller to substituenten hver
- 10 uavhengig valgt fra hydroksy, C₁₋₆alkyloksy, hydroksyC₁₋₆alkyloksy, karboksyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, cyano, amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, aryl og Het; eller R¹ og R² tatt sammen kan danne pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azido eller mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)amino-
- 15 C₁₋₄alkyliden; R³ er hydrogen, aryl, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkyl substituert med C₁₋₆alkyloksykarbonyl; hver R⁴ er uavhengig hydroksy, halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloksy; R⁵ er hydrogen eller C₁₋₄alkyl; L er -X¹-R⁶ eller -X²-Alk-R⁷ hvori R⁶ og R⁷ hver uavhengig er fenyl eller fenyl substituert med
- 20 en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, formyl, cyano, nitro, amino, og trifluormetyl, X¹ og X² er hver uavhengig -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- eller -S(=O)₂-, og Alk er C₁₋₄alkandiy; aryl er fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt
- 25 fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, nitro og trifluormetyl; Het er et alifatisk eller aromatisk heterocyklisk radikal; det alifatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny, piperaziny, morfoliny, tetrahydrofurany og tetrahydrotienyl hvori hver av nevnte alifatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med en oksogruppe; og det aromatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrroly, furany, tienyl, pyridyl, pyrimidiny, pyraziny og pyridaziny hvori hver av nevnte aromatiske heterocykliske radikal eventuelt
- 30 kan være substituert med hydroksy.

Mest foretrukne forbindelser med formel (I-A) er

- 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-2-pyrimidinył]amino]benzonitril (*1.B1; forb. 1);
- 6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-N2-(4-fluorfenyl)-2,4-pyrimidindiamin (*1.B1; forb. 2);
- 4-[[4-[(2,4-diklorfenyl)metyl]-6-[(4-hidroksybutyl)amino]-2-pyrimidinył]amino]-benzonitril (*1.B2; forb. 3);
- 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[(3-hidroksypropyl)amino]-2-pyrimidinył]amino]-benzonitril (*1.B1; forb. 4);
- N-[2-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-4-pyrimidinył]acetamid (*1.B7; forb. 5);
- N-[2-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-4-pyrimidinył]butanamid (*1.B7; forb. 6);
- 4-[[2-amino-6-(2,6-diklorfenoksy)-4-pyrimidinył]amino]benzonitril (*1.B1; forb. 7);
- 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[(2-hidroksy-2-fenyletył)amino]-2-pyrimidinył]-amino]benzonitril (*1.B2; forb. 8);
- 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[[3-(2-okso-1-pyrrolidinył)propyl]amino]-2-pyrimidinył]amino]benzonitril (*1.B2; forb. 9);
- 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[[2-(2-hidroksyetoksy)etyl]amino]-2-pyrimidinył]amino]benzonitril-monohidroklorid (*1.B2; forb. 10);
- 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[(2,3-dihidroksypropyl)amino]-2-pyrimidinył]-amino]benzonitril (*1.B2; forb. 11);
- 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-(hidroksyamino)-2-pyrimidinył]amino]benzonitril (*1.B4; forb. 12);
- 4-[[4-[(2-cyanoetyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-2-pyrimidinył]amino]-benzonitril (*1.B3; forb. 13);
- 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[[2-(1-pyrrolidinył)etyl]amino]-2-pyrimidinył]-amino]benzonitril (*1.B3; forb. 14);
- 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-5-metyl-2-pyrimidinył]amino]benzonitril (*1.B1; forb. 15);
- N2-(4-bromfenyl)-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin (*1.B1; forb. 16);
- 4-[[4-[(2,4,6-trimetyłfenyl)amino]-2-pyrimidinył]amino]benzonitril (*1.B8a; forb. 17);
- 4-[[2-[(2,4,6-trimetyłfenyl)amino]-4-pyrimidinył]amino]benzonitril (*1.B9a; forb. 18);
- 4-[[4-[(2,6-dimetyłfenyl)amino]-2-pyrimidinył]amino]benzonitril (*1.B9a;

- forb. 19);
- 4-[[4-(2,4,6-trimetylphenoksi)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B10; forb. 20);
- 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)tio]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B10; forb. 21);
- 4-[[4-[[2,6-dibrom-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril
5 (*1.B9a; forb. 22);
- 4-[[4-[[2,6-diklor-4-(trifluormetyl)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril
(*1.B9c; forb. 23);
- 4-[[4-[(2,4-diklor-6-metylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9a;
forb. 24);
- 10 4-[[2-[(cyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitril (*1.B8a
eller 1.B8b; forb. 25);
- 4-[[4-[(2,4-dibrom-6-fluorfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c;
forb. 26);
- 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]-
15 benzenacetoneitril (*1.B1; forb. 27);
- 4-[[4-[metyl(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c;
forb. 28);
- 4-[[4-[(2,4,6-triklorfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c;
forb. 29);
- 20 4-[[4-[(2,4,6-trimetylphenyl)tio]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B10; forb. 30);
- 4-[[4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B11;
forb. 31);
- 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril
(*1.B1; forb. 32);
- 25 4-[[2-amino-6-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzonitril
(*1.B1; forb. 33);
- 4-[[4-(2-brom-4-klor-6-metylphenoksi)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B10;
forb. 34);
- 4-[[4-[(4-klor-2,6-dimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c;
30 forb. 35);
- 3,5-diklor-4-[[2-[(4-cyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9a;
forb. 36);
- 4-[[4-[[2,6-diklor-4-(trifluormetoksi)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril
(*1.B9c; forb. 37);
- 35 4-[[4-[(2,4-dibrom-3,6-diklorfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril
(*1.B9c; forb. 38);

- 4-[[4-[(2,6-dibrom-4-propylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; forb. 39);
- 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamid (*1.B11; forb. 40);
- 5 4-[[4-[(4-(1,1-dimetyletyl)-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril (*1.B9a; forb. 41);
- 4-[[2-[(4-cyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-3,5-dimetylbenzonitril (*1.B10; forb. 42);
- 4-[[4-[(4-klor-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril
- 10 (*1.B9c; forb. 43);
- 4-[[2-[(4-cyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitril (*1.B9b; forb. 44);
- 4-[[4-[(4-(1,1-dimetyletyl)-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril (*1.B9c; forb. 45);
- 15 4-[[4-[(4-brom-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; forb. 46);
- 4-[[5-metyl-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)tio]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; forb. 47);
- 4-[[4-[(2,6-dibrom-4-propylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril
- 20 (*1.B9a; forb. 48);
- 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamid, *N*3-oksid (*1.B12; forb. 49);
- N*2-(4-klorfenyl)-*N*4-(2,4,6-trimetylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin (*1.B8a; forb. 50);
- 4-[[4-[[2,6-dibrom-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]-
- 25 benzonitril (*1.B9a; forb. 51);
- 4-[[2-[(4-cyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitril (*1.B9b; forb. 52);
- 4-[[4-[(fenylmetyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forb. 53);
- 4-[[4-amino-6-(2,6-dimetylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B15; forb. 54);
- 30 4-[[4-amino-6-[(2-klor-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13a; forb. 55);
- 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13a eller 1.B13b; forb. 56);
- 35 4-[[4-(hydroksyamino)-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril (*1.B14; forb. 57);

- 4-[[4-amino-6-[(2-etyl-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13b; forb. 58);
- 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)tio]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13b; forb. 59);
- 5 4-[[4-(hydroksyamino)-6-[(2,4,6-triklorfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril (*1.B14; forb. 60);
- 4-[[4-amino-6-(2,4,6-trimetylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13b; forb. 61);
- 4-[[4-(hydroksyamino)-6-(2,4,6-trimetylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-
- 10 benzonitril (*1.B14; forb. 62);
- 4-[[4-amino-6-[(2,4-diklor-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril (*1.B13b; forb. 63);
- 4-[[4-[(2,4-diklor-6-metylfenyl)amino]-6-(hydroksyamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B14; forb. 64);
- 15 4-[[4-(hydroksyamino)-6-(2,4,6-triklorfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril-trifluoracetat (1:1) (*1.B14; forb. 65);
- 4-[[4-(4-acetyl-2,6-dimetylfenoksy)-6-amino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B16; forb. 66);
- 4-[[4-amino-6-(2,4,6-tribromfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B17; forb. 67);
- 20 4-[[4-amino-6-(4-nitro-2,6-dimetylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B17; forb. 68);
- 4-[[4-amino-6-(2,6-dibrom-4-metylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B17; forb. 69);
- 25 4-[[4-amino-6-(4-formyl-2,6-dimetylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B17; forb. 70);
- 4-[[4-amino-6-[(2,4-diklorfenyl)tio]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B17; forb. 71);
- 4-[[4-[(5-acetyl-2,3-dihydro-7-metyl-1H-inden-4-yl)oksy]-6-amino-1,3,5-triazin-
- 30 2-yl]amino]benzonitril (*1.B20; forb. 72);
- 4-[[4-amino-6-[(4-brom-2-klor-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril (*1.B20; forb. 73);
- 4-[[4-amino-6-[(2-klor-4,6-dimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril (*1.B20; forb. 74);
- 35 4-[[4-amino-6-[[2,4-diklor-6-(trifluormetyl)fenyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B13; forb. 75);

4-[[4-amino-6-[metyl(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril (*1.B18; forb. 76);

4-[[4-amino-6-[(2,6-dibrom-4-metylphenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril (*1.B13b; forb. 77);

5 4-[[4-amino-6-[[2,6-dibrom-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B13b; forb. 78);

N-oksidene, de farmasøytisk akseptable addisjonssalter og de stereokjemisk isomere former derav (* indikerer eksempelnummeret i fremstillingsprosedyren listet i den eksperimentelle del i henhold til hvilken forbindelsen med formel (I-A) ble syntetisert).

Passende forbindelser med formel (I-B) er de hvori en eller flere av de følgende restriksjoner gjelder:

i) $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ er et radikal med formel (b-1);

ii) q er 0;

15 iii) R^{2a} er cyano eller $-C(=O)NH_2$, fortrinnsvis er R^{2a} cyano;

iv) Y er cyano, $-C(=O)NH_2$ eller et halogen, fortrinnsvis et halogen;

v) Q er hydrogen eller $-NR^4R^5$ hvori R^4 og R^5 fortrinnsvis er hydrogen;

vi) L er $-X-R^3$ hvori X fortrinnsvis er NR^1 , O eller S, mest foretrukket er X NH, og R^3 er substituert fenyl med C_{1-6} alkyl, halogen og cyano som foretrukne substituent.

En annen interessant gruppe forbindelser med formel (I-B) er de forbindelser med formel (I-B) hvori L er $-X-R^3$ hvori R^3 er 2,4,6-trisubstituert fenyl, hver substituent uavhengig valgt fra klor, brom, fluor, cyano eller C_{1-4} alkyl.

Også interessante er de forbindelser med formel (I-B) hvori Y er klor eller brom og Q er hydrogen eller amino.

Spesielle forbindelser med formel (I-B) er de forbindelser med formel (I-B) hvori enheten i 2-stillingen på pyrimidinringen er en 4-cyano-anilinogruppe.

Foretrukne forbindelser med formel (I-B) er de forbindelser med formel (I-B) hvori enheten i 2-stillingen på pyrimidinringen er en 4-cyano-anilinogruppe, L er $-X-R^3$ hvori R^3 er en 2,4,6-trisubstituert fenyl, Y er et halogen og Q er hydrogen eller NH_2 .

5 Mest foretrukne forbindelser med formel (I-B) er:

- 4-[[4-amino-5-klor-6-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril;
 4-[[5-klor-4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
 4-[[5-brom-4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
 10 4-[[4-amino-5-klor-6-[(4-cyano-2,6-dimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril;
 4-[[5-brom-6-[(4-cyano-2,6-dimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-5-klor-6-(4-cyano-2,6-dimetylphenyloksy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril; og
 15 4-[[4-amino-5-brom-6-(4-cyano-2,6-dimetylphenyloksy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril; *N*-oksidene, de farmasøytisk akseptable addisjonssalter, de kvaternære aminer og de stereokjemisk isomere former derav.

En interessant gruppe forbindelser med formel (I-C) er de forbindelser med formel (I-C) hvori en eller flere av de følgende betingelser tilfredstilles:

20 (i) n er 1;

(ii) $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representerer et bivalent radikal med formel (a-1);

(iii) R^1 er hydrogen eller alkyl;

(iv) R^2 er cyano; aminokarbonyl; mono- eller di(metyl)aminokarbonyl; C_{1-6} alkyl substituert med cyano, aminokarbonyl eller mono- eller
 25 di(metyl)aminokarbonyl; og mer spesielt, R^2 er i 4-stillingen relativ til $-NR^1-$ enheten;

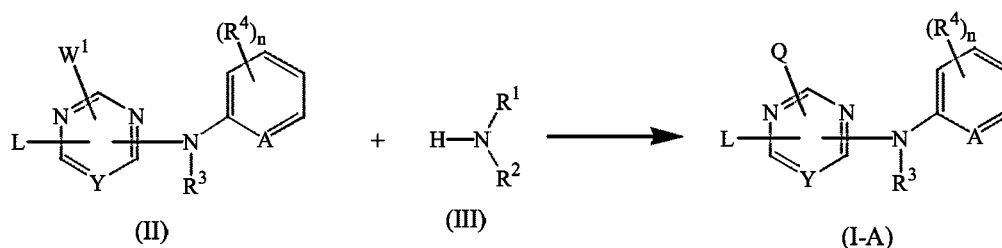
i) L er $-X-R^3$ hvori X fortrinnsvis er $-NR^1-$, $-O-$ eller $-S-$, mest foretrukket er X - $NH-$, og R^3 er substituert fenyl med C_{1-6} alkyl, halogen og cyano som foretrukne substituenten.

Foretrukne forbindelser med formel (I-C) er de forbindelser med formel (I-C) hvori L er $-X-R^3$ hvori R^3 er en disubstituert fenylgruppe eller en trisubstituert fenylgruppe, hver substituent uavhengig valgt fra klor, brom, fluor, cyano eller C_{1-4} alkyl.

- 5 Mest foretrukket forbindelse med formel (I-C) er 4-[[4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.

Forbindelsene med formel (I-A) kan fremstilles i henhold til kjente prosedyrer i faget.

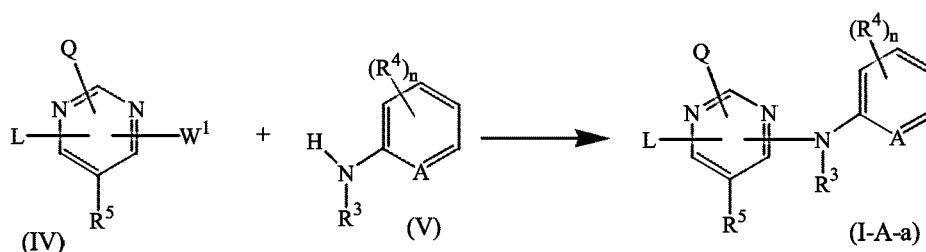
- Spesielt kan forbindelsene med formel (I-A) generelt fremstilles ved å reagere et
10 intermediat med formel (II), hvori W^1 er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et haloatom, med et aminoderivat med formel (III) i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, for eksempel, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 2-propanol, *N*-metyl-pyrrolidinon og lignende, eventuelt i nærvær av en passende base slik som, for eksempel, natriumhydroksid, natriumhydrid, trietylamin eller
15 *N,N*-di-isopropyletylamin eller lignende.



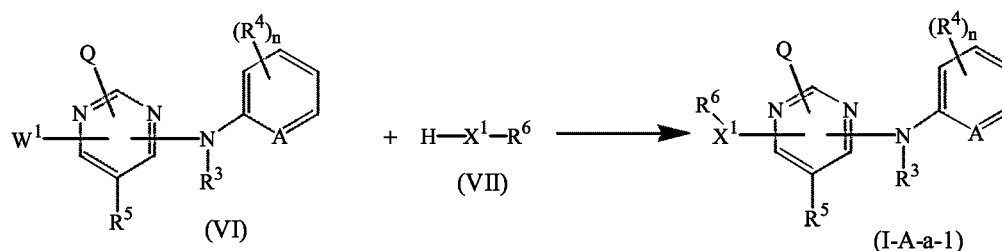
- I tilfellet Q er NR^1R^2 og R^2 inneholder en hydroksyenheter, kan det være passende å utføre reaksjonen over med en beskyttet form av intermediat (III) hvorved hydroksyenheten bærer en passende beskyttelsesgruppe P som er, for eksempel, en benzyl, og deretter fjerne beskyttelsesgruppen i henhold til kjente metodologier i
20 faget, slik som, for eksempel, reaksjon med BBr_3 i diklormetan under nitrogenatmosfære.

- Forbindelser med formel (I-A) hvori Y er CR^5 , forbindelsene er representert ved formel (I-A-a), kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (IV) hvori W^1 er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et haloatom,
25 med et aminoderivat med formel (V), eventuelt i et løsningsmiddel slik som, for eksempel, vann, 2-propanol, dietyleter, 1-metyl-2-pyrrolidinon og lignende, og

eventuelt i nærvær av en syre slik som, for eksempel, 1 N saltsyre i dietyleter. Det kan være passende å utføre reaksjonen under en reaksjonsinert atmosfære slik som, for eksempel, oksygenfri argon eller nitrogen.



- Forbindelser med formel (I-A-a) hvori L er $-X^1-R^6$, forbindelsene er representert ved formel (I-A-a-1), kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (VI) med et intermediat med formel (VII) i et passende løsningsmiddel slik som, for eksempel, 1,4-dioksan.

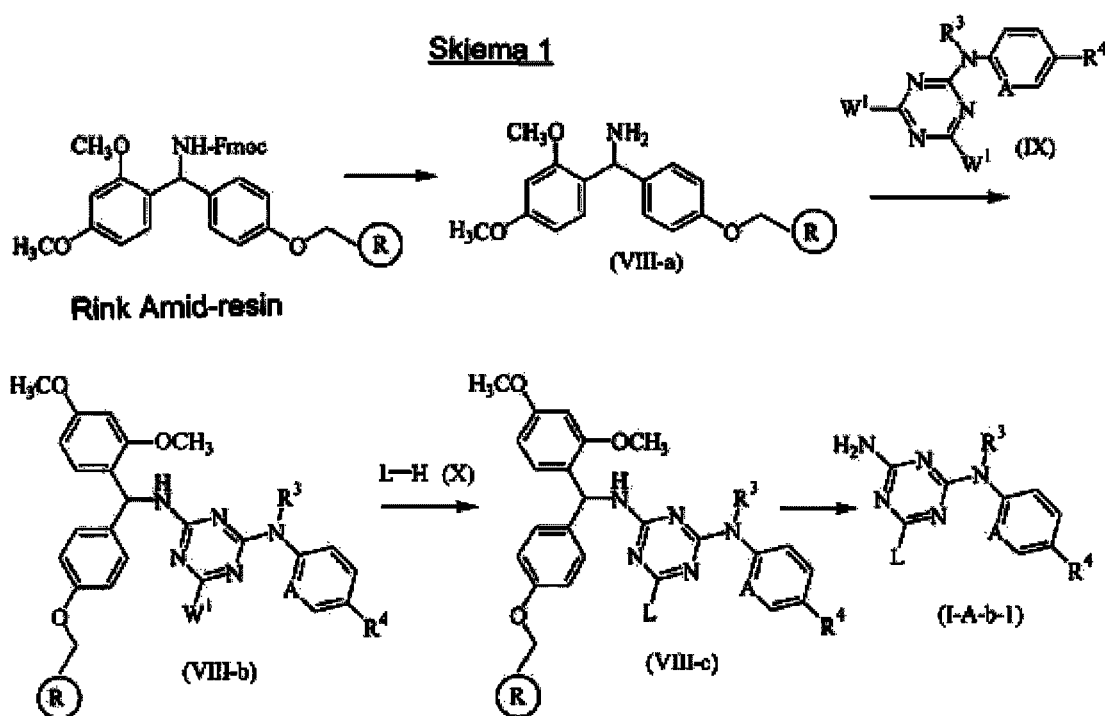


- Avhengig av naturen til X^1 kan en passende base eller syre anvendes for å forbedre reaksjonshastigheten. For eksempel, i tilfellet X^1 er $-O-$, kan natriumhydrid anvendes som passende base; eller i tilfellet X^1 er $-NR^3-$, kan HCl anvendes som en passende syre.

- Forbindelsene med formel (I-A), hvori Y er N, forbindelsene er representert ved formel (I-A-b), kan også beleilig fremstilles ved å anvende fastfase syntesetekniker. Generelt involverer fastfase syntese å reagere et intermediat i en syntese med en polymerbærer. Dette polymerbårne intermediat kan deretter føres videre gjennom mange syntesetrinn. Etter hvert trinn fjernes forurensninger ved filtrering av resinet og vasking av det mange ganger med forskjellige løsningsmidler. I hvert trinn kan resinet spaltes opp for å reagere med forskjellige intermediater i det neste trinn for således å tillate syntesen av et stort antall forbindelser. Etter det siste trinn i prosedyren behandles resinet med et reagens eller en prosess for å spalte resinet fra prøven.

Passende polymerbærere inkluderer for eksempel Rink Amid resin (Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, California).

For eksempel ble forbindelsene med formel (I-A-b) hvori n er 1 og R^4 -substituenten er plassert i meta-stillingen på A, og NR^1R^2 er NH_2 , forbindelsene er representert ved formel (I-A-b-1), fremstilt i henhold til prosedyren beskrevet i skjema 1.



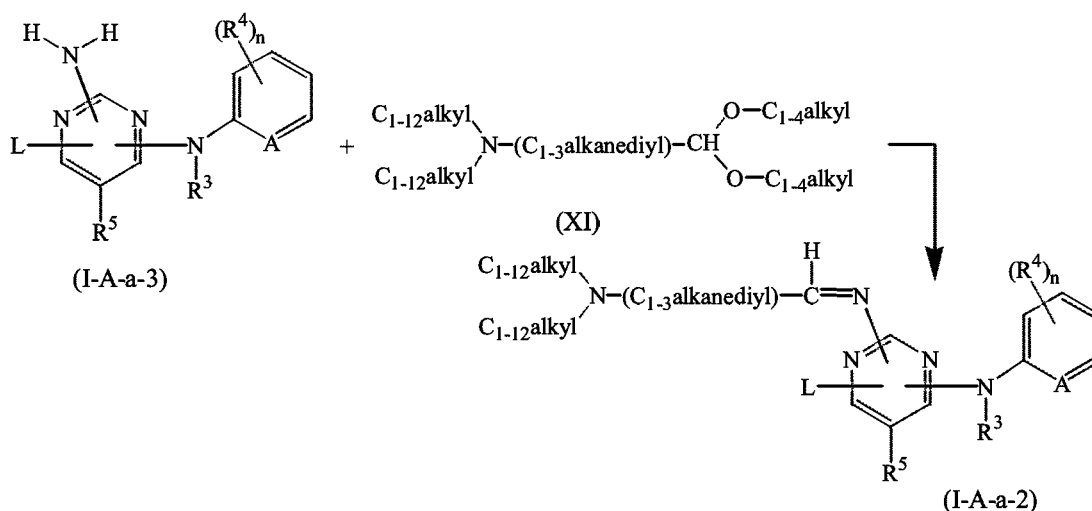
I skjema 1 reageres Rink Amid resin i et passende løsningsmiddel slik som, for eksempel *N,N*-dimetylformamid i nærvær av piperidin for å oppnå det primære amin med formel (VIII-a) som deretter kan reagers videre med et intermediat med formel (IX) hvori W^1 er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et haloatom, i nærvær av en base slik som for eksempel, *N,N*-diisopropyletylamin, i et passende løsningsmiddel slik som, for eksempel, dimetylsulfoksid. Forurensninger kan fjernes ved å vaske mange ganger med forskjellige løsningsmidler slik som, for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, diklormetan, dimetylsulfoksid og lignende. Det resulterende polymerbundne intermediat med formel (VIII-b) ble deretter reagert videre med $L-H (X)$. For å fremme denne transformasjon kan sølvtriflat, natriumheksametyldisilazid eller cesiumkarbonat anvendes. Resinet behandles til slutt med et spaltingsreagens slik som for eksempel trifluoreddiksyre i tetrahydrofuran, for således å oppnå forbindelser med formel (I-A-b-1).

I denne og de følgende fremstillinger kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsmediumet og, om nødvendig, renses ytterligere i henhold til metodologier generelt kjent i faget slik som, for eksempel, ekstraksjon, krystallisasjon, destillasjon, triturering og kromatografi.

- 5 Forbindelsene med formel (I-A) kan videre fremstilles ved å omdanne forbindelser med formel (I-A) til hverandre i henhold til kjente gruppetransformasjonsreaksjoner i faget.

- Forbindelsene med formel (I-A) kan omdannes til de tilsvarende *N*-oksidformer ved å følge kjente prosedyrer i faget for å omdanne et trivalent nitrogen til dets *N*-oksidform. *N*-oksidasjonsreaksjonen kan generelt utføres ved å reagere startmaterialet med formel (I-A) med et passende organisk eller uorganisk peroksid. Passende uorganiske peroksider omfatter, for eksempel, hydrogenperoksid, alkalimetall- eller jordalkalimetallperoksider, f.eks. natriumperoksid, kaliumperoksid; passende organiske peroksider kan omfatte peroksysyrer slik som, for eksempel, benzenkarboperoksyre eller halosubstituert benzenkarboperoksyre, f.eks. 3-klorbenzenkarboperoksyre, peroksoalkansyrer, f.eks. peroksoeddiksyre, alkylhydroperoksider, f.eks. *t*-butylhydroperoksid. Passende løsningsmidler er, for eksempel, vann, lavere alkoholer, f.eks. etanol og lignende, hydrokarboner, f.eks. toluen, ketoner, f.eks. 2-butanon, halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, og blandinger av slike løsningsmidler.

- For eksempel kan forbindelser med formel (I-A-a) hvori Q er NR^1R^2 og R^1 og R^2 er tatt sammen for å danne mono- eller di(C_{1-12} alkyl)amino C_{1-4} alkyliden, forbindelsene er representert ved formel (I-A-a-2), fremstilles ved å reagere en forbindelse med formel (I-A-a) hvori R^1 og R^2 er hydrogen, forbindelsen er representert ved formel (I-A-a-3), med et intermediat med formel (XI) eller et funksjonelt derivat derav.



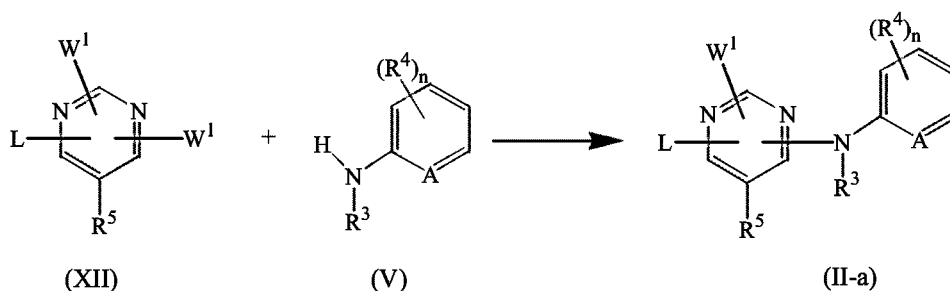
Forbindelser med formel (I-A-a) hvori Q er NR¹R² og R¹ og R² er hydrogen kan videre også reageres med et acylhalid eller et alkylklorformat i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, for eksempel diklormetan, i nærvær av en passende base, slik som, for eksempel, pyridin, for å danne det tilsvarende amid, henholdsvis, karbamatderivat.

Noen av forbindelsene med formel (I-A) og noen av intermediatene i den foreliggende oppfinnelse kan inneholde et asymmetrisk karbonatom. Rene stereokjemisk isomere former av forbindelsene og intermediatene kan oppnås ved anvendelsen av kjente prosedyrer i faget. For eksempel kan diastereoisomerer separeres ved fysiske metoder slik som selektiv krystallisasjon eller kromatografiske teknikker, f.eks. motstrømsfordeling, væskechromatografi og lignende metoder. Enantiomerer kan erholdes fra racemiske blandinger ved å først omdanne de racemiske blandinger med passende oppløsningsmidler slik som, for eksempel, kirale syrer, til blandinger av diastereomere salter eller forbindelser; og deretter fysisk separere blandinger av diastereomere salter eller forbindelser ved, for eksempel, selektiv krystallisasjon eller kromatografiske teknikker, f.eks. væskechromatografi og lignende metoder; og til sist omdanne de separerte diastereomere salter eller forbindelser til de tilsvarende enantiomerer. Rene stereokjemisk isomere former kan også erholdes fra de rene stereokjemisk isomere former av de passende intermediater og startmaterialer, forutsatt at de mellomliggende reaksjoner skjer stereospesifikt.

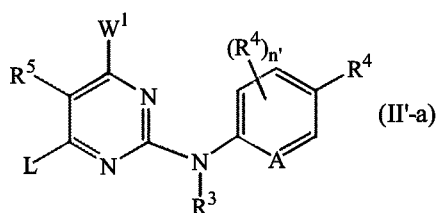
En alternativ måte for å separere de enantiomere former av forbindelsene med formel (I-A) og intermediater involverer væskechromatografi, spesielt væskechromatografi ved å anvende en kiral stasjonær fase.

Noen av intermediatene og startmaterialene er kjente forbindelser og kan være kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles i henhold til kjente prosedyrer i faget.

Intermediater med formel (II), hvori Y er CR⁵, intermediatene er representert ved formel (II-a), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XII) med et intermediat med formel (V) analogt med fremstillingen av forbindelser med formel (I-a).



En spesiell undergruppe av intermediatene med formel (II-a) er representert ved formel

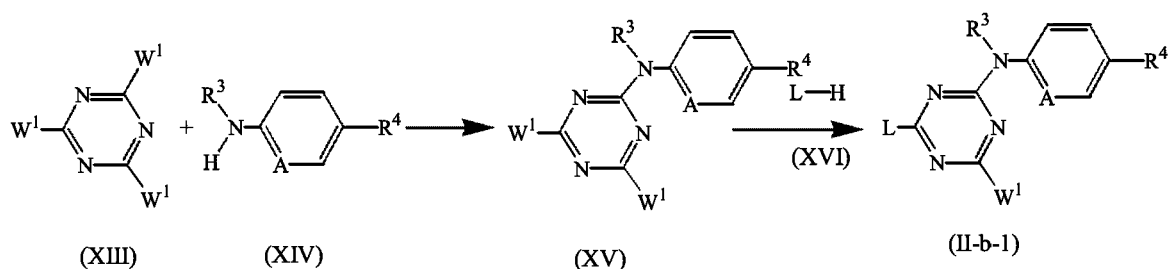


hvori n' er 0, 1, 2 eller 3.

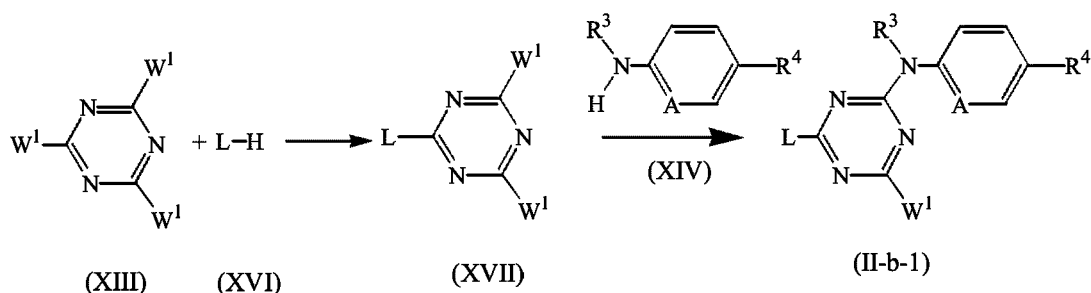
Spesielle intermediater med formel (II'-a) er de hvori W¹ er et haloatom, mer spesielt et kloratom.

Intermediater med formel (II), hvori Y er N, R⁴ er plassert i para-stilling eller NR³, og n er 1, intermediatene er representert ved formel (II-b-1) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XIII) hvori W¹ er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et halogen, med et aminderivat med formel (XIV) i et

- reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, for eksempel, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan eller lignende, i nærvær av en passende base slik som, for eksempel, trietylamin; og deretter reagere det således erholdte intermediat med formel (XV) med et inter-
- 5 mediat med formel (XVI) i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, for eksempel, acetonitril, 1,4-dioksan eller lignende, i nærvær av en base slik som, for eksempel, kaliumkarbonat, natriumhydrid, *N,N*-diisopropyl-etylamin eller lignende.

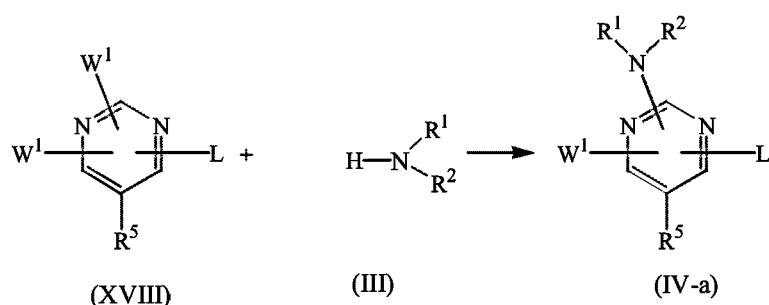


- Rekkefølgen i reaksjonsskjemaet over kan også reverseres, dvs. først kan et inter-
- 10 mediat med formel (XIII) reageres med et intermediat med formel (XVI), og så kan det resulterende intermediat med formel (XVII) reageres videre med et amin-
- derivat med formel (XIV); for således å danne et intermediat med formel (II-b-1).

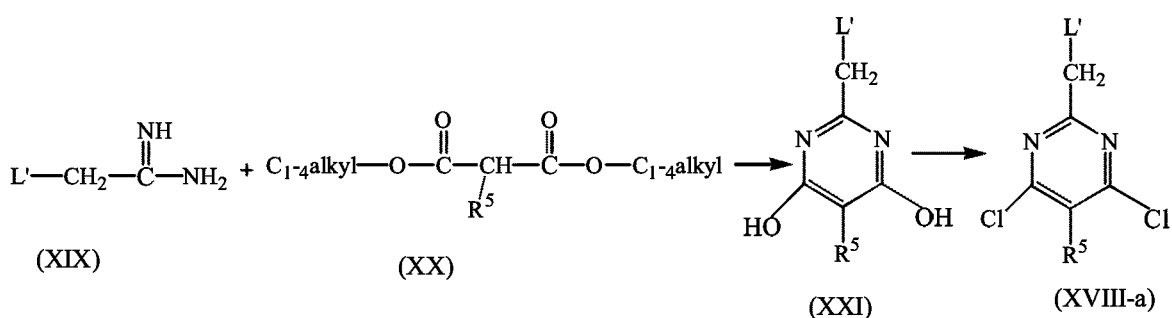


- Spesielle intermediater er de intermediater med formel (II-b-1) hvori R^4 er cyano, amino, karbonyl, nitro eller trifluormetyl, R^3 er hydrogen, A er CH , W^1 er et halo-
- 15 gen slik som, klor og brom, og L er som definert i forbindelsene med formel (I) forutsatt at R^6 er forskjellig fra *p*-cyano-fenyl, *p*-nitro-fenyl, *p*-metoksy-fenyl og *p*-aminokarbonyl-fenyl, og R^7 er forskjellig fra 2-(4-hydroksyfenyl)etyl]amino; mer spesielt er R^3 A og W^1 som definert over, R^4 er cyano og L er $-X^1-R^6$ eller $X^2-Alk-R^7$; hvori R^6 og R^7 hver uavhengig er indanyl, indolyl eller fenyl; hver av nevnte in-
- 20 danyl, indolyl eller fenyl kan være substituert med to, tre, fire eller fem substituen-
- ter hver uavhengig valgt fra halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy, hydroksy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, formyl, cyano, nitro, amino og trifluormetyl.

- Intermediater med formel (IV) hvori Q er NR^1R^2 , intermediatene er representert ved formel (IV-a), kan fremstilles ved å reagere et pyrimidinderivat med formel (XVIII) hvori W^1 er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et haloatom, med et intermediat med formel (III) i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, for eksempel, 1,4-dioksan, 2-propanol eller lignende. Forskjellige regiospesifikke isomerer kan dannes og kan separeres fra hverandre ved å anvende passende separasjonsteknikker slik som, for eksempel, kromatografi.

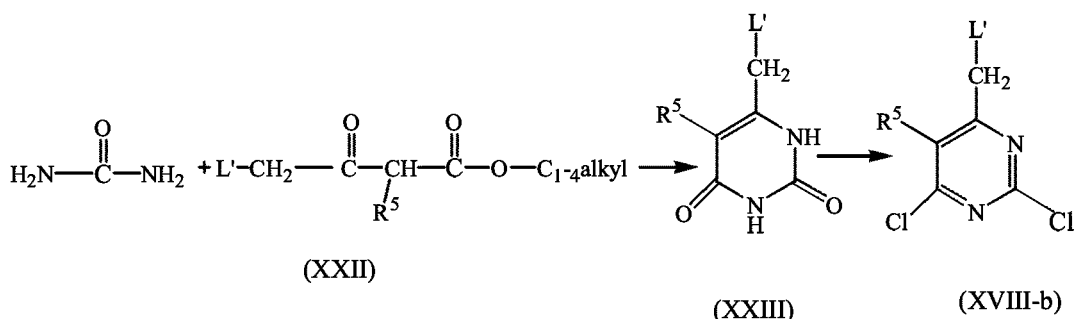


- Intermediater med formel (XVIII) hvorved L er $\text{L}'\text{-CH}_2$ og er bundet i 2-stillingen i pyrimidinringen og W^1 er klor, intermediatene er representert ved formel (XVIII-a), kan fremstilles ved å reagere et imidamid med formel (XIX) med en propandisyre-ester med formel (XX) i et løsningsmiddel slik som, for eksempel, etanol, og i nærvær av, for eksempel, natrium, og deretter reagere det således dannede intermediat med formel (XXI) med et passende reagens slik som, for eksempel, fosforyl-klorid.

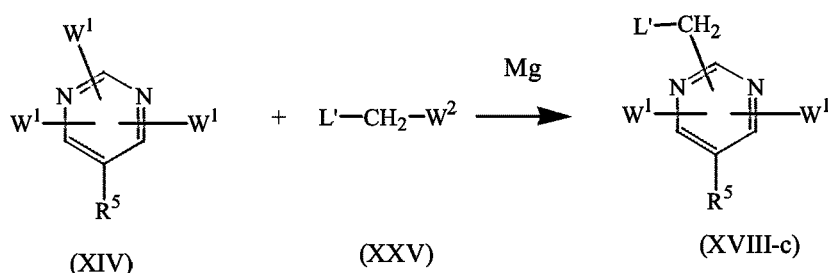


- Intermediater med formel (XVIII) hvorved L er $\text{L}'\text{-CH}_2$ og er bundet i 4- eller 6-stillingen i pyrimidinringen og W^1 er klor, intermediatene er representert ved formel (XVIII-b), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXII) med urea eller et funksjonelt derivat derav, i et løsningsmiddel slik som, for eksempel, etanol, og i nærvær av, for eksempel, natrium, og deretter reagere det således

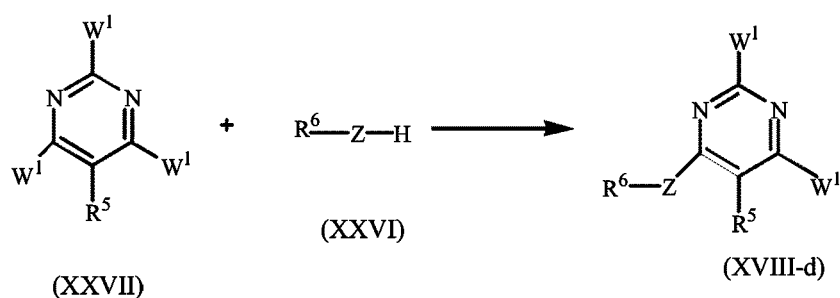
dannede intermediat med formel (XXIII) med et passende reagens slik som, for eksempel, fosforylklorid.



Intermediater med formel (XVIII) hvori L er L'-CH₂ og er bundet hvor som helst på pyrimidinringen, intermediatene er representert ved formel (XVIII-c), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXIV), hvori W¹ er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et haloatom, med et intermediat med formel (XXV) hvori W² er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et halogen, i henhold til prosedyren med en Grignard-reaksjon.

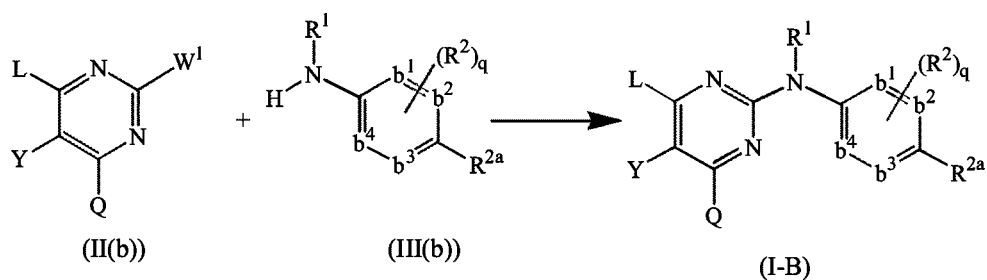


Intermediater med formel (XVIII) hvori L er -Z-R⁶, -Z- representerer der -O- eller -NH-, og -Z-R⁶ er bundet i 4- eller 6-stillingen på pyrimidinringen, intermediatene er representert ved formel (XVIII-d), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXVI) med et intermediat med formel (XXVII) hvori W¹ er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et haloatom, i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, for eksempel, tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan, og i nærvær av en passende base slik som, for eksempel, kaliumhydroksid eller diisopropyletanamin eller natriumhydrid.



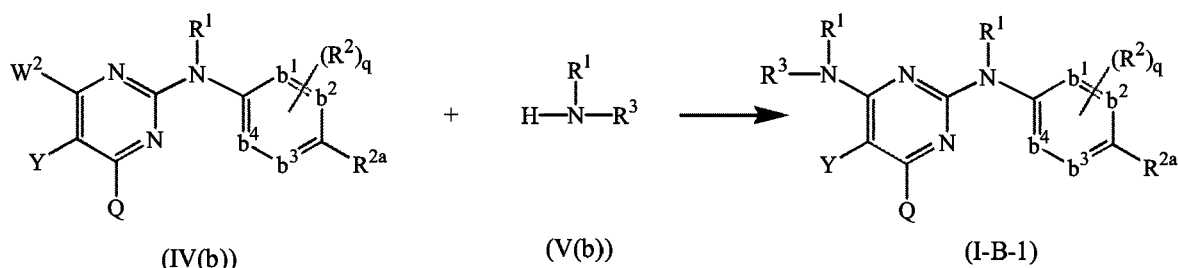
Forbindelser med formel (I-A) og noen av intermediatene kan ha ett eller flere stereogene sentre i sin struktur, tilstede i en R- eller S-konfigurasjon.

Generelt kan forbindelser med formel (I-B) fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (II(b)) hvori W^1 er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et halogen, hydroksy, triflat, tosylat, tiometyl, metylsulfonyl, trifluormetylsulfonyl og lignende, med et aminoderivat med formel (III(b)) eventuelt under løsningsmiddelfrie betingelser eller i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, for eksempel, etanol, 1-metyl-2-pyrrolidinon, *N,N*-dimetylformamid, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, tetralin, sulfolan, acetonitril og lignende, under en reaksjonsinert atmosfære slik som, for eksempel, oksygenfri argon eller nitrogen, og eventuelt i nærvær av en syre slik som, for eksempel, 1 N saltsyre i dietyleter eller lignende. Denne reaksjon kan utføres ved en temperatur som strekker seg mellom 50°C og 250°C.

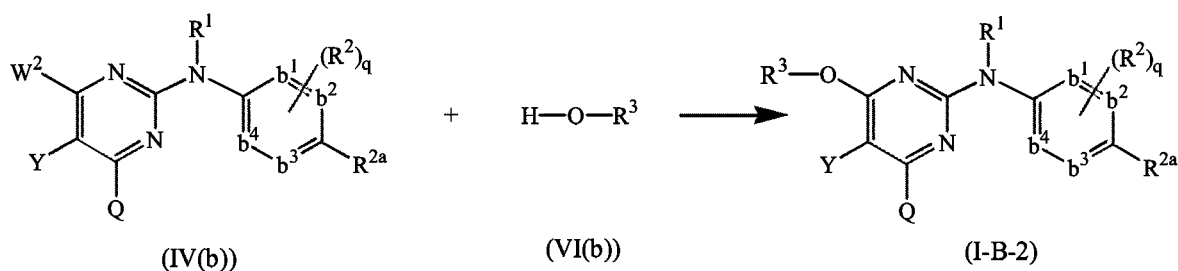


I denne og de følgende fremstillinger kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsmediumet og, om nødvendig, renses ytterligere i henhold til metodologier generelt kjent i faget slik som, for eksempel, ekstraksjon, krystallasjon, destillasjon, triturering og kromatografi.

- Forbindelsene med formel (I-B) hvori L er et radikal med formel $-NR^1-R^3$, forbindelsene er representert ved formel (I-B-1), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (IV(b)) hvori W^2 er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et halogen eller et triflat, med et intermediat med formel (V(b)) under løsningsmiddelfrie betingelser eller i et passende løsningsmiddel slik som, for eksempel, etanol, 1-metyl-2-pyrrolidinon, *N,N*-dimetylformamid, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, tetralin, sulfolan, acetonitril og lignende, under en reaksjonsinert atmosfære slik som, for eksempel, oksygenfri argon eller nitrogen, og eventuelt i nærvær av en syre slik som, for eksempel, 1 N saltsyre i dietyleter.
- Denne reaksjon kan utføres ved en temperatur som strekker seg mellom 50°C og 250°C.



- Forbindelsene med formel (I-B) hvori L er et radikal med formel $-O-R^3$, forbindelsene er representert ved formel (I-B-2), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (IV(b)) hvori W^2 er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel et halogen eller et triflat, med et intermediat med formel (VI(b)) i et passende løsningsmiddel slik som, for eksempel, 1,4-dioksan, dimetylsulfoksid, tetralin, sulfolan og lignende under en reaksjonsinert atmosfære slik som, for eksempel, oksygenfri argon eller nitrogen, og i nærvær av en base slik som, for eksempel, natriumhydrid, kaliumhydrid, natriumhydroksid eller lignende. Denne reaksjon kan utføres ved en temperatur som strekker seg mellom 50°C og 250°C.



Forbindelsene med formel (I-B) kan videre fremstilles ved å omdanne forbindelser med formel (I-B) til hverandre i henhold til kjente gruppetransformasjonsreaksjoner i faget.

5 Forbindelsene med formel (I-B) kan omdannes til de tilsvarende N-oksidformer ved prosedyrene beskrevet her over.

For eksempel kan forbindelsene med formel (I-B) hvori Q er et halogen omdannes til de tilsvarende forbindelser hvori Q er $-NR^4H$ ved å anvende NH_2R^4 som et reagens i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, for eksempel, 1,4-dioksan og lignende, eventuelt i nærvær av en passende base slik som, for eksempel, trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin eller lignende. I tilfellet R^4 inneholder en hydrok-

10 syenhet, det kan være passende å utføre reaksjonen over med en beskyttet form av NH_2R^4 hvorved hydroksyenheten bærer en passende beskyttelsesgruppe P som er, for eksempel, en trialkylsilylgruppe, og etterfølgende fjerning av beskyttelsesgruppen i henhold til kjente metodologier i faget.

15 Noen av forbindelsene med formel (I-B) og noen av intermediatene i den foreliggende oppfinnelse kan inneholde et asymmetrisk karbonatom. Rene stereokjemisk isomere former av forbindelsene og intermediatene kan erholdes ved anvendelsen av kjente prosedyrer i faget. For eksempel kan diastereoisomerer separeres ved fysiske metoder slik som selektiv krystallisasjon eller kromatografiske teknikker,

20 f.eks. motstrømsfordeling, væskekromatografi og lignende metoder. Enantiomerer kan erholdes fra racemiske blandinger ved å først omdanne de racemiske blandinger med passende oppløsningsmidler slik som, for eksempel, kirale syrer, til blandinger av diastereomere salter eller forbindelser; og deretter fysisk separere blandingen av diastereomere salter eller forbindelser ved, for eksempel, selektiv

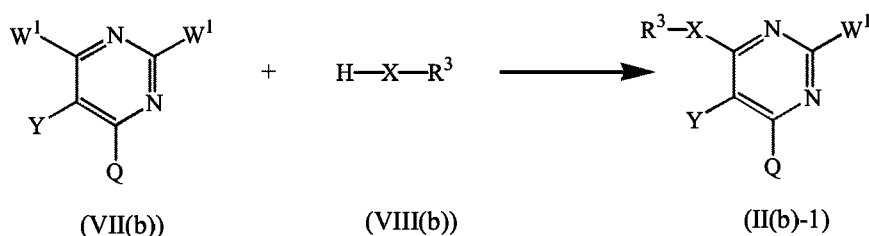
25 krystallisasjon eller kromatografiske teknikker, f.eks. væskekromatografi og lignende metoder; og til sist å omdanne de separerte diastereomere salter eller forbindelser til de tilsvarende enantiomerer. Rene stereokjemisk isomere former kan også erholdes fra de rene stereokjemisk isomere former av de passende intermediater og startmaterialer, forutsatt at de mellomliggende reaksjoner skjer stereospesifikt.

30

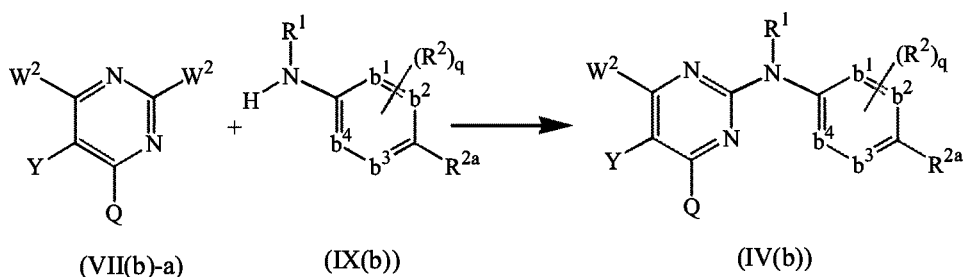
En alternativ måte å separere de enantiomere former av forbindelsene med formel (I-B) og intermediater involverer væskekromatografi, spesielt væskekromatografi ved å anvende en kiral stasjonær fase.

Noen av intermediatene og startmaterialene er kjente forbindelser og kan være kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles i henhold til kjente prosedyrer i faget.

Intermediater med formel (II(b)) hvori L er $-X-R^3$, intermediatene er representert ved formel (II(b)-1), kan fremstilles ved å reagere et pyrimidinderivat med formel (VII(b)) hvori hver W^1 er som tidligere definert, med HXR^3 (VIII(b)) i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, for eksempel, 1,4-dioksan, 2-propanol eller lignende, og i nærvær av en base slik som, for eksempel, trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin eller lignende. Forskjellige regiospesifikke isomerer kan dannes og kan separeres fra hverandre ved å anvende passende separasjonsteknikker slik som, for eksempel, kromatografi.

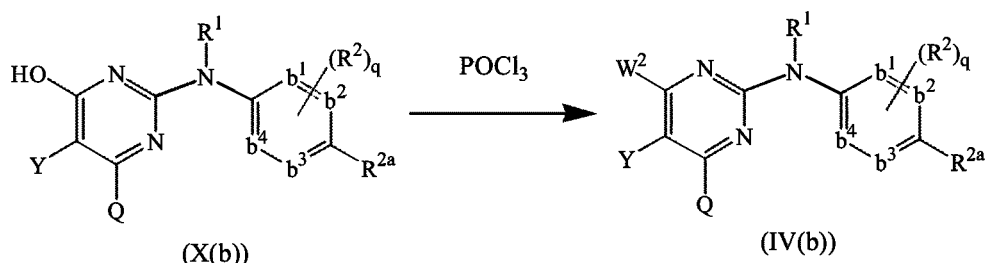


Intermediater med formel (IV(b)) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (VII(b)-a) hvori W^2 er en passende utgående gruppe slik som, for eksempel, et halogen, med et intermediat med formel (IX(b)) i et passende løsningsmiddel slik som, for eksempel, 1-metyl-2-pyrrolidinon, 1,4-dioksan eller lignende, i nærvær av en syre slik som, for eksempel, 1 N saltsyre i dietyleter. Denne reaksjon kan utføres ved en temperatur som strekker seg mellom 50 °C og 250 °C.

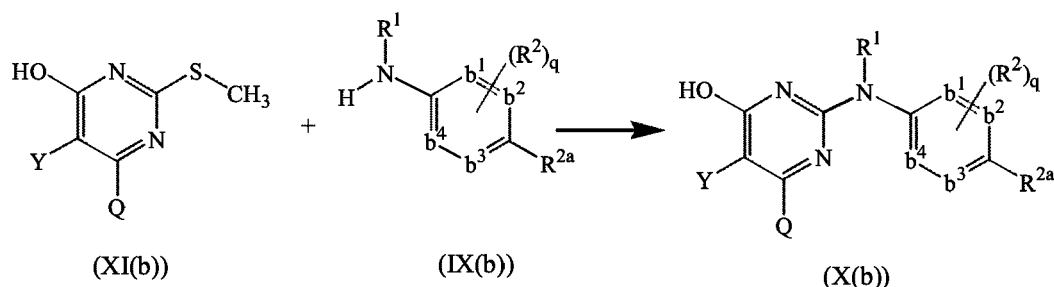


Alternativt kan intermediater med formel (IV(b)) fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (X(b)) med fosforoksyklorid, trifluormetansulfonanhydrid eller et funksjonelt derivat derav under en reaksjonsinert atmosfære slik som, for

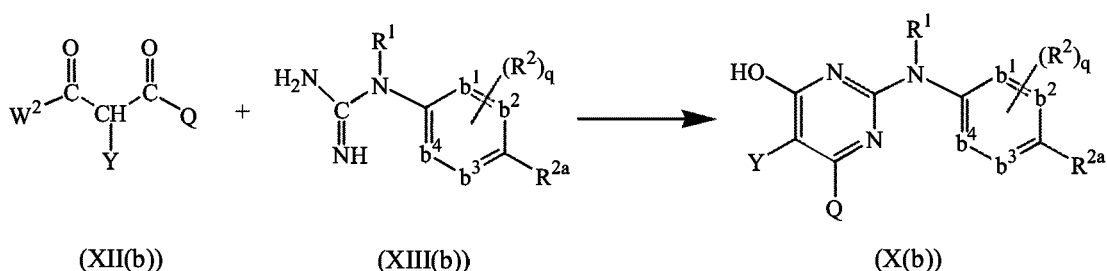
eksempel, oksygenfri argon eller nitrogen. Denne reaksjon kan utføres ved en temperatur som strekker seg mellom 20 °C og 150 °C.



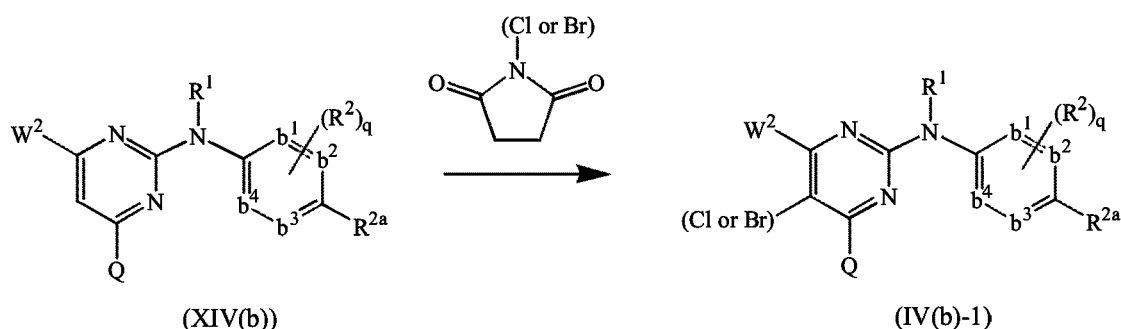
Intermediater med formel (X(b)) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XI(b)) eller et funksjonelt derivat derav, med et intermediat med formel (IX(b)). Denne reaksjon kan utføres under løsningsmiddel-frie betingelser eller i et passende løsningsmiddel slik som, for eksempel, diglyme, tetralin eller lignende under en reaksjonsinert atmosfære slik som, for eksempel, oksygenfri argon eller nitrogen, og eventuelt i nærvær av en base slik som, for eksempel, natriumhydrid, kaliumhydrid eller lignende. Denne reaksjon kan utføres ved en temperatur som strekker seg mellom 100 °C og 250 °C.



Intermediater med formel (X(b)) kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XII(b)), hvori W² er en passende utgående gruppe og Y og Q er definert som beskrevet for en forbindelse med formel (I-B), med et intermediat med formel (XIII(b)) i et passende løsningsmiddel slik som, for eksempel, etanol eller lignende, og i nærvær av en base slik som, for eksempel, natriumetoksid eller lignende, under en reaksjonsinert atmosfære slik som, for eksempel, oksygenfri argon eller nitrogen. Reaksjonen kan utføres ved en temperatur som strekker seg mellom 20 °C og 125 °C.



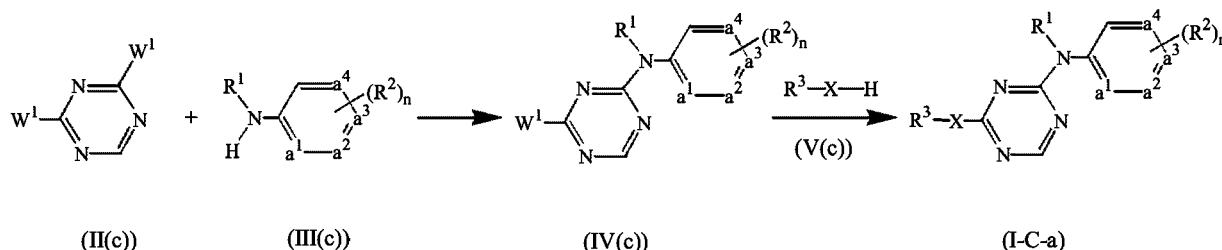
En passende måte for å fremstille et intermediat med formel (IV(b)) hvori Y er et brom- eller kloratom, intermediatene er representert ved formel (IV(b)-1), involverer introduksjonen av et brom- eller kloratom til et intermediat med formel (XIV(b)) ved å anvende *N*-bromsuccinimid eller *N*-klorsuccinimid i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, for eksempel, klorform, karbontetraklorid eller lignende. Denne reaksjon kan utføres ved en temperatur som strekker seg mellom 20 °C og 125 °C.



Analogt med omdannelsen av forbindelser med formel (I-B) hvori Q er et halogen til forbindelser med formel (I-B) hvori Q er $-NHR^4$, kan intermediatene med formel (II(b)), (IV(b)) og (VII(b)) også omdannes.

Forbindelser med formel (I-C) hvori L er et radikal med formel $-X-R^3$, forbindelsene er representert ved formel (I-C-a), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (II(c)) hvori W^1 er en passende utgående gruppe, for eksempel, et halogen, med et aminderivat med formel (III(c)) i et reaksjonsinert løsningsmiddel, for eksempel, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan eller lignende, i nærvær av en passende base slik som trietylamin; og deretter reagere det således erholdte intermediat med formel (IV(c)) med et intermediat med formel (V(c)) i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som acetonitril, 1,4-dioksan eller lignende, i nærvær av en

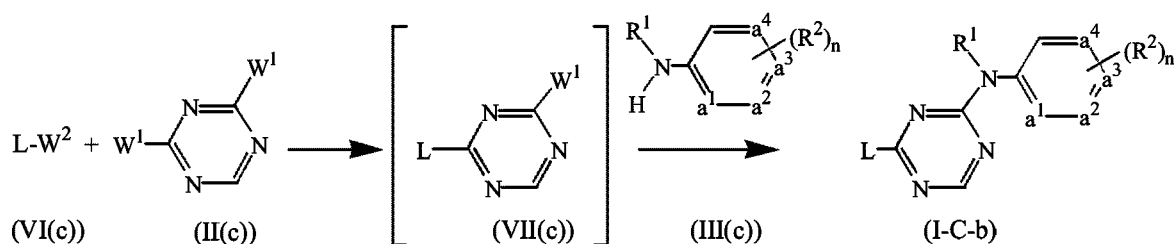
base slik som kaliumkarbonat, natriumhydrid, *N,N*-diisopropyl-etylamin eller lignende.



Rekkefølgen i reaksjonsskjemaet over kan også reverseres, *dvs.* først kan et intermediat med formel (II(c)) reageres med et intermediat med formel (V(c)), og deretter kan det resulterende intermediat reageres videre med et aminderivat med formel (III(c)); for således å danne en forbindelse med formel (I-C-a).

Reaksjonsproduktene kan isoleres fra reaksjonsmediumet og, om nødvendig, renses ytterligere i henhold til metodologier generelt kjent i faget slik som, ekstraksjon, krystallisasjon, destillasjon, triturering og kromatografi.

- 10 Forbindelser med formel (I-C) hvori L er et eventuelt substituert C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₇cykloalkyl, forbindelsene er representert ved formel (I-C-b), kan fremstilles ved å først lage et Grignard-reagens av et intermediat med formel (VI(c)) hvori W² er en passende substituent slik som, et halogen, f.eks. brom, i nærvær av magnesium i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som dietyl-
- 15 ter, og deretter reagere Grignard-reagenset med et intermediat med formel (II(c)) hvori W¹ er en passende utgående gruppe slik som, et halogen, f.eks. klor, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, for eksempel benzen, for således å danne et intermediat med formel (VII(c)). Det kan være passende å utføre reaksjonen over under en inert atmosfære, for eksempel argon. Intermediat (VII(c)) kan isoleres fra dets reaksjonsmedium, eller kan reageres vider *in situ* med et intermediat med
- 20 formel (III(c)) i et reaksjonsinert løsningsmiddel slik som, 1,4-dioksan, og i nærvær av en passende base slik som, diisopropyletylamin eller lignende, for således å danne en forbindelse med formel (I-C-b).



Forbindelsene med formel (I-C) kan videre fremstilles ved å omdanne forbindelser med formel (I-C) til hverandre i henhold til kjente gruppetransformasjonsreaksjoner i faget.

5 Forbindelsene med formel (I-C) kan omdannes til de tilsvarende N-oksider ved prosedyrene som beskrevet heri over.

Noen av intermediatene som nevnt heri over er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles i henhold til kjente prosedyrer i faget.

Forbindelser med formel (I-C) og noen av intermediatene kan ha ett eller flere stereogene sentre i sin struktur, tilstede i en R- eller S-konfigurasjon.

- 10 Forbindelsene med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) som fremstilt i de ovennevnte, beskrevne prosesser kan syntetiseres som en blanding av stereoisomere former, spesielt i formen av racemiske blandinger av enantiomerer som kan separeres fra hverandre ved å følge kjente oppløsningsprosedyrer. De racemiske forbindelser med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) kan omdannes til de tilsvarende diastereomere
- 15 saltformer ved reaksjon med en passende kiral syre. De diastereomere saltformer separeres deretter, for eksempel, ved selektiv eller fraksjonell krystallisasjon og enantiomerene frigjøres derfra med alkali. En alternativ måte for å separere de enantiomere former av forbindelsene med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) involverer væskechromatografi ved å anvende en kiral stasjonær fase. De rene stereokjemisk
- 20 isomere former kan også avledes fra de tilsvarende rene stereokjemisk isomere former av de passende startmaterialer, forutsatt at reaksjonen skjer stereospesifikt. Fortrinnsvis hvis en spesifikk stereoisomer er ønsket, vil forbindelsen bli syntetisert ved stereospesifikke fremstillingsmetoder. Disse metoder vil fordelaktig anvende enantiomert rene startmaterialer.

Det vil bli verdsatt av fagmannen at i fremgangsmåtene beskrevet over kan de funksjonelle grupper av intermediatforbindelser for å fremstille forbindelser med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) trenge å bli blokkert av beskyttelsesgrupper.

5 Funksjonelle grupper som det er ønskelig å beskytte inkluderer hydroksy, amino og karboksylsyre. Passende beskyttelsesgrupper for hydroksy inkluderer trialkylsilyl-grupper (f.eks. *tert*-butyldimetylsilyl, *tert*-butyldifenylsilyl eller trimetylsilyl), benzyl og tetrahydropyranyl. Passende beskyttelsesgrupper for amino inkluderer *tert*-butyloksykarbonyl eller benzyloksykarbonyl. Passende beskyttelsesgrupper for karboksylsyre inkluderer C₁₋₆alkyl eller benzylestere.

10 Beskyttelsen og avbeskyttelsen av funksjonelle grupper kan skje før eller etter et reaksjonstrinn.

Anvendelsen av beskyttelsesgrupper er fullstendig beskrevet i 'Protective Groups in Organic Chemistry', redigert av J W F McOmie, Plenum Press (1973), og 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2. utgave, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Inter-
15 science (1991).

Forbindelsene med formel (I-A), (I-B) og (I-C) og intermediatene med formel (II'-a) viser uventet antiretrovirale egenskaper, spesielt mot humant immunsvikt-virus (HIV), som er den etiologiske årsak til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS) i mennesker. HIV-viruset infiserer preferensiell humane T-4-celler og ødelegger dem
20 eller endrer deres normale funksjon, spesielt koordinasjonen av immunsystemet. Som et resultat har en infisert pasient et stadig minkende antall T-4-celler, som dessuten oppfører seg abnormalt. Således er det immunologiske forsvarsystem ute av stand til å bekjempe infeksjoner og neoplasmer og det HIV-infiserte individ dør vanligvis av opportunistiske infeksjoner slik som lungebetennelse eller av can-
25 cere. Andre tilstander assosiert med HIV-infeksjon inkluderer trombocytopeni, multippel sklerose, Kaposi sarkom og infeksjon i sentralnervesystemet karakterisert ved progressiv demyelinisering, resulterende i demens og symptomer slik som, progressiv dysartri, ataksi og desorientering. HIV-infeksjon har videre også blitt assosiert med perifer nevropati, progressiv generalisert lymfadenopati (PGL)
30 og AIDS-relatert kompleks (ARC).

Forbindelsene med formel (I-A), (I-B) og (I-C) viser også aktivitet mot HIV-1-strammer som har ervervet resistens mot kjente ikke-nukleosid reverse transkrip-

taseinhibitorer i faget. De har også liten eller ingen bindingsaffinitet til humant α -1 syre glykoprotein.

Fagmannen i behandlingen av HIV-infeksjon kunne bestemme den effektive daglige mengde fra testresultatene presentert her. Generelt er det forventet at en effektiv daglig mengde ville være fra 0,01 mg/kg til 50 mg/kg kroppsvekt, mer foretrukket fra 0,1 mg/kg til 10 mg/kg kroppsvekt. Det kan være passende å administrere den krevde dose som to, tre, fire eller flere subdoser ved passende intervaller gjennom hele dagen. Subdosene kan være formulert som enhetsdoseringsformer, for eksempel, inneholdende 1 til 1000 mg, spesielt 5 til 600 mg aktiv ingrediens per enhetsdoseringsform, og mer spesielt fra 200 til 400 mg per enhetsdoseringsform eller fra 5 til 200 mg aktiv ingrediens per enhetsdoseringsform avhengig av den spesielle forbindelse som anvendes.

Den eksakte dosering og administrasjonsfrekvens avhenger av den spesielle forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) som anvendes, den spesielle tilstand som behandles, alvorligheten av tilstanden som behandles, alderen, vekten og den generelle fysiske tilstand til den spesielle pasient samt annen medisinsk behandling individet kan ta, hvilket er velkjent for fagmannen. Videre er det åpenbart at den effektive daglige mengde kan senkes eller økes avhengig av responsen til det behandlede individ og/eller avhengig av evalueringen til legen som foreskriver forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse. De effektive daglige mengdeområder nevnt heri over er derfor bare retningslinjer og er ikke ment å begrense rammen eller anvendelsen av oppfinnelsen i noen utstrekning.

Forbindelsene med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) kan også anvendes i den foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med en annen forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) eller med en annen antiretroviral forbindelse. Således vedrører også den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning inneholdende (a) en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C), (b) en annen forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) eller en annen antiretroviral forbindelse, og (c) en eller flere vannløslige polymerer, som et kombinert preparat for anti-HIV-behandling. De andre antiretrovirale forbindelser kan være kjente antiretrovirale forbindelser slik som nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer, f.eks. zidovudin (3'-azido-3'-deoksytymidin, AZT), didanosin (dideoksyinosin; ddI), zalcitabin (dideoksytydin, ddC) eller lamivudin (3'-tia-2'-3'-dideoksytydin, 3TC) og lignende; ikke-nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer slik som suramin, foscarnet-natrium

(trinatriumfosfonoformat), nevirapin (11-cyklopropyl-5,11-dihydro-4-metyl-6*H*-dipyrido[3,2-*b* : 2',3'-*e*] [1,4]diazepin-6-on), sustiva (efavirenz), tacrin (tetrahydroaminoakridin) og lignende; forbindelser av TIBO (tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]-benzodiazepin-2(1*H*)-on og tion)-typen f.eks. (S)-8-klor-4,5,6,7-tetrahydro-5-metyl-6-(3-metyl-2-butenyl)imidazo-[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-2(1*H*)-tion; forbindelser av α -APA (α -anilinofenylacetamid)-typen f.eks. α -[(2-nitro-fenyl)amino]-2,6-diklorbenzen-acetamid og lignende; TAT-inhibitorer, f.eks. RO-5-3335 og lignende; proteaseinhibitorer f.eks. indinavir, ritanovir, saquinovir og lignende; NMDA-reseptorinhibitorer f.eks. pentamidin; α -glykosidaseinhibitorer f.eks. castanospermin og lignende; Rnase H-inhibitor f.eks. dekstran (dekstransulfat) og lignende; eller immunomodulerende midler, f.eks. levamisol, thymopentin og lignende.

Begrepet "en fast dispersjon" definerer et system i en fast tilstand (i motsetning til en flytende eller gassformig tilstand) omfattende minst to komponenter, hvori en komponent er dispergert mer eller mindre jevnt gjennom hele de(n) andre komponent eller komponenter. Når dispersjonen av komponentene er slik at systemet er kjemisk og fysisk uniformt eller homogent gjennom hele eller består av en fase som definert i termodynamikk, vil en slik fast dispersjon heretter bli kalt "en fast løsning". Faste løsninger er foretrukne fysiske systemer fordi komponentene deri vanligvis er lett biotilgjengelige for organismene til hvilke de administreres. Denne fordel kan sannsynligvis forklares ved lettheten med hvilken de faste løsninger kan danne flytende løsninger når kontaktet med et flytende medium slik som magesaft. Lettheten av oppløsning kan tilskrives i det minste delvis til det faktum at energien krevet for oppløsning av komponentene fra en fast løsning er mindre enn den krevet for oppløsningen av komponenter fra en krystallinsk eller mikrokrySTALLISK fast fase.

Begrepet "en fast dispersjon" omfatter også dispersjoner som er mindre homogene helt igjennom enn faste løsninger. Slike dispersjoner er ikke kjemisk og fysisk uniforme helt igjennom eller omfatter mer enn en fase. For eksempel vedrører begrepet "en fast dispersjon" også partikler som har domener eller små områder hvori amorf, mikrokrySTALLISK eller krystallinsk (a), eller amorf, mikrokrySTALLISK eller krystallinsk (b), eller begge, er dispergert mer eller mindre jevnt i en annen fase omfattende (b), eller (a), eller en fast løsning omfattende (a) og (b). Domene er områder innenfor partiklene distinktivt merket ved noen fysisk trekk, små i

størrelse sammenlignet med størrelsen på partikkelen som en helhet, og jevnt og vilkårlig fordelt gjennom hele partikkelen.

Som beskrevet over omfatter partiklene av den foreliggende oppfinnelse også en eller flere vannløslige polymerer.

- 5 Den vannløslige polymer i partiklene i henhold til den foreliggende oppfinnelse er en polymer som fortrinnsvis har en tilsynelatende viskositet, når den er løst ved 20°C i en vandig løsning ved 2 % (vekt/volum), på 1 til 5000 mPa.s mer foretrukket på 1 til 700 mPa.s, og mest foretrukket på 1 til 100 mPa.s. For eksempel kan den vannløselige polymer være valgt fra gruppen omfattende
 - 10 - alkylcelluloser slik som metylcellulose,
 - hydroksyalkylcelluloser slik som hydroksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose og hydroksybutylcellulose,
 - hydroksyalkyl-alkylcelluloser slik som hydroksyetyl-metylcellulose og hydroksypropyl-metylcellulose,
 - 15 - karboksyalkylcelluloser slik som karboksymetylcellulose,
 - alkalimetallsalter av karboksyalkylcelluloser slik som natriumkarboksymetylcellulose,
 - karboksyalkylalkylcelluloser slik som karboksymetyletylcellulose,
 - karboksyalkylcelluloseestere,
 - 20 - stivelser,
 - pektiner slik som natriumkarboksymetylamylopektin,
 - kitinderivater slik som kitosan,
 - di-, oligo- og polysakkarider slik som trehalose, cyclodekstriner og derivater derav, alginsyre, alkalimetall- og ammoniumsalter derav, karragenaner, ga-

laktomannaner, tragant, agar-agar, gummi arabicum, guargummi og xantan-gummi,

- polyakrylsyrer og saltene derav,
- polymetakrylsyrer, saltene og esterne derav, metakrylat-kopolymerer,
- 5 - polyvinylalkohol,
- polyalkylenoksider slik som polyetylenoksid og polypropylenoksid og kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid.

Foretrukne vannløslige polymerer er Eudragit E® og hydroksypropyl-metylcelluloser (HPMC).

- 10 Eudragit E® (Röhm GmbH, Germany) er en aminoalkyl-metakrylatkopolymer, mer spesielt poly(butyl-metakrylat, (2-dimetylaminoetyl)metakrylat, metylmetakrylat) (1:2:1). Dette basiske polymetakrylat er løslig i gastrisk fluid opp til pH 5. Eudragit E® 100, som er en løsningsmiddel-fri Eudragit E® fast substans, er foretrukket.

- 15 HPMC inneholder tilstrekkelig hydroksypropyl- og metoksygrupper til å gjøre den vannløslige. HPMC med en metoksy-substitusjonsgrad fra ca 0,8 til ca 2,5 og en hydroksypropyl-molarsubstitusjon fra ca 0,05 til ca 3,0 er generelt vannløslig. Metoksy-substitusjonsgrad refererer til det gjennomsnittlige antall metyletergrupper til stede per anhydroglukoseenhet av cellulosemolekylet. Hydroksy-propyl-molarsubstitusjon refererer til det gjennomsnittlige antall mol propylenoksid som
- 20 har reagert med hver anhydroglukoseenhet i cellulosemolekylet. Hydroksypropyl-metylcellulose er det amerikanske brukte navn for hypromellose (se Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29. utgave, side 1435). I det fire sifferede tall "2910", representerer de første to siffer den omtrentlige prosent av metoksygrupper og det tredje og fjerde siffer den omtrentlige prosent sammensetning av hydroksy-
- 25 propoksygrupper; 5 mPa.s er en verdi som er indikativ for den tilsynelatende viskositet av en 2 % vandig løsning ved 20 °C.

Molekylvekten til HPMC påvirker normalt både frigivelsesprofilen til det knuste ekstrudat samt dets fysiske egenskaper. En ønsket frigivelsesprofil kan således tilpasses ved å velge en HPMC med en passende molekylvekt; for øyeblikkelig frigivelse

av den aktive ingrediens fra partiklene, er en polymer med en lav molekylvekt foretrukket. HPMC med høy molekylvekt gir mer sannsynlig en vedvarende frigivelses farmasøytisk doseringsform. Molekylvekten til en vannløslig celluloseeter er generelt uttrykket i form av den tilsynelatende viskositet ved 20°C av en vandig
 5 løsning inneholdende to vektprosent av polymeren. Passende HPMC inkluderer de med en viskositet fra ca 1 til ca 100 mPa.s, spesielt fra ca 3 til ca 15 mPa.s, fortrinnsvis ca 5 mPa.s. Den mest foretrukne type HPMC som har en viskositet på 5 mPa.s., er den kommersielt tilgjengelige HPMC 2910 5 mPa.s, fordi denne gir partikler fra hvilke overlegene orale doseringsformer av forbindelser med formel (I-A),
 10 (I-B) eller (I-C) kan fremstilles, hvilket vil bli diskutert under og i den eksperimentelle del.

Vekt-til-vektforholdet av (a) (dvs. den antivirale forbindelse) : (b) (dvs. den vannløslige polymer) er i området fra 1:1 til 1:899, fortrinnsvis 1:1 til 1:100, mer foretrukket 1:1 til 1:5. I tilfellet med (forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C)) :
 15 (HPMC 2910 5 mPa.s), strekker forholdet seg fortrinnsvis fra ca 1:1 til ca 1:3, og er optimalt ca 1:1,5 (eller 2:3). Det mest passende vekt-til-vektforhold av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) til vannløslig(e) polymer(er) kan bestemmes av en erfaren person i faget ved rett frem eksperimentering. Den nedre grense bestemmes av praktiske vurderinger. Gitt den terapeutisk effektive mengde
 20 av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) (fra ca 1 mg til ca 1000 mg per enhetsdoseringsform, fortrinnsvis ca 200 mg til 400 mg eller 5 til 200 mg per enhetsdoseringsform), er visselig den nedre grense av forholdet bestemt ved maksimumsmengden av blanding som kan prosesseres inn i en doseringsform av praktisk størrelse. Når den relative mengde vannløslig polymer er for høy, vil den absolute mengde av blanding som trengs for å nå det terapeutiske nivå være for høy
 25 til å bli prosessert inn i en kapsel eller tablett. Tabletter har for eksempel en maksimumsvekt på ca 1 g, og ekstrudatet kan svare for maksimalt ca 90 % (vekt/vekt) derav. Følgelig vil den nedre grense av mengden av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) over vannløslige polymer være ca 1:899 (1 mg
 30 av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) + 899 mg vannløslige polymer).

På den annen side, hvis forholdet er for høyt, betyr dette at mengden av forbindelsen med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) er relativt høy sammenlignet med mengden av vannløslig polymer, så er det risikoen for at forbindelsen med formel (I-A), (I-B)
 35 eller (I-C) ikke vil løse seg tilstrekkelig i den vannløslige polymer, og således vil

- ikke den krevede biotilgjengelighet bli oppnådd. Graden med hvilken en forbindelse har løst seg i en vannløslig polymer kan ofte sjekkes visuelt: dersom ekstrudatet er klart, så er det svært sannsynlig at forbindelsen vil ha løst seg fullstendig i den vannløslige polymer. Det vil bli verdsatt at den øvre grense på 1:1 kan underestimeres for spesielle forbindelser med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) og spesielle vannløslige polymerer. Fordi dette med letthet kan fastslås, om ikke for eksperimenteringstiden involvert, er faste dispersjoner hvori forholdet (a):(b) er større enn 1:1 også ment å være omfattet innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.
- 10 Partiklene i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å først fremstille en fast dispersjon av komponentene, og deretter eventuelt male eller knuse denne dispersjon. Forskjellige teknikker eksisterer for å fremstille faste dispersjoner inklusive smelteekstrusjon, spraytørking og løsningsfordamping, smelteekstrusjon er foretrukket.
- 15 Smelteekstrusjonsprosessen omfatter de følgende trinn:
- a) å blande komponentene (a) og (b),
 - b) å eventuelt blande additiver med den således erholdte blanding,
 - c) å varme den således erholdte blanding inntil man oppnår en homogen smelte,
 - d) å presse den således erholdte smelte gjennom en eller flere dyser; og
 - 20 e) å avkjøle smelten til den stivner.
- Begrepene "smelte" og "å smelte" skal forståes bredt. For vårt formål, betyr disse begreper ikke bare forandringen fra en fast tilstand til en flytende tilstand, men kan også referere til en transisjon til en glassaktig tilstand eller en gummiaktig tilstand, og i hvilken det er mulig for en komponent av blandingen å bli omsluttet
- 25 mer eller mindre homogent i den andre. I spesielle tilfeller, vil en komponent smelte og de(n) andre komponent(er) vil løse seg i smelten som således danner en løsning, som ved avkjøling kan danne en fast løsning med fordelaktige oppløsningsegenskaper.

En av de viktigste parametre ved smelteekstrusjon er temperaturen ved hvilken smelteekstruderen opereres. Det ble funnet at operasjonstemperaturen lett kan strekke seg mellom ca 20 °C og ca 300 °C, mer foretrukket ca 70 °C og 250 °C. Den nedre temperaturgrense avhenger av løsligheten til en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) i den vannløslige polymer og viskositeten til blandingen. Når forbindelsen med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) ikke er fullstendig løst i den vannløslige polymer, vil ikke ekstrudatet ha den krevde biotilgjengelighet; når viskositeten til blandingen er for høy, vil smelteekstrusjonsprosessen være vanskelig. Ved temperaturer på mer enn 300°C kan den vannløslige polymer dekomponere til et uakseptabelt nivå. Den kan bemerkes at det er ingen grunn til å frykte dekomponering av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) ved temperaturer opp til 300 °C. Fagmannen vil lett være klar over det mest passende temperaturområde som skal anvendes.

Gjennomstrømningshastigheten er også viktig fordi selv ved relativt lave temperaturer kan den vannløslige polymer begynne å dekomponere når den forblir for lenge i kontakt med varmeelementet.

Det vil bli verdsatt at fagmannen vil være i stand til å optimalisere parameterene i smelteekstrusjonsprosessen innenfor de over gitte områder. Arbeidstemperaturene vil også bestemmes av ekstrudertypen eller konfigurasjonen i ekstruderen som anvendes. Det meste av energien som trengs for å smelte, blande og løse opp komponentene i ekstruderen kan tilveiebringes av varmeelementene. Imidlertid kan også friksjonen av materialet innenfor ekstruderen gi en betydelig energimengde til blandingen og hjelpe i dannelsen av en homogen smelte av komponentene.

Fagmannen vil lett være klar over den mest passende ekstruder, slik som, for eksempel, en enkeltskrue, en dobbeltskrue ekstruder eller en multiskrue ekstruder, for fremstillingen av gjenstanden av den foreliggende oppfinnelse.

Spraytørking av en løsning med komponentene gir også en fast dispersjon av komponentene og kan være et nyttig alternativ til smelteekstrusjonsprosessen, spesielt i de tilfeller hvor den vannløslige polymer ikke er tilstrekkelig stabil til å tåle ekstrusjonsbetingelsene og der restløsningsmiddel effektivt kan fjernes fra den faste dispersjon. Enda en annen mulig fremstilling består av å fremstille en løsning

av komponentene, og helle løsningen på en stor overflate for å danne en tynne film, og fordampe løsningsmidlet derfra.

Det faste dispersjonsprodukt knuses eller males til partikler med en partikkelstørrelse på mindre enn 1500 μm , fortrinnsvis mindre enn 400 μm , mer foretrukket mindre enn 250 μm , og mest foretrukket mindre enn 125 μm . Partikkelstørrelsen
 5 vise seg å være en viktig faktor som bestemmer hastigheten med hvilken en spesiell doseringsform kan fremstilles i en stor skala. For eksempel, for kapsler, kan partikkelstørrelsen strekke seg fortrinnsvis fra 100 til 1500 μm ; for tabletter er partikkelstørrelsen fortrinnsvis mindre enn 250 μm . Jo mindre partiklene er, desto
 10 raskere kan tableteringshastigheten være uten ugunstige effekter på deres kvalitet. Partikkelstørrelsesfordelingen er slik at mer enn 70 % av partiklene (målt med vekt) har en diameter som strekker seg fra ca 50 μm til ca 1400 μm , spesielt fra ca 50 μm til ca 200 μm , mer spesielt fra ca 50 μm til ca 150, og mest spesielt fra ca 50 μm til ca 125 μm . Partikler med dimensjonene nevnt heri kan oppnås ved å
 15 sikte dem gjennom nominelle standardtestsikter som beskrevet i CRC Handbook, 64. utg., side F-114. Nominelle standardsikter er karakterisert ved maske/hullvidden (μm), DIN 4188 (mm), ASTM E 11-70 (No), Tyler® (mesh) eller BS 410 (mesh) verdier. Gjennom hele denne beskrivelse, og i kravene i det følgende, er partikkelstørrelser angitt med referanse til maske/hullvidden i μm og til det tilsvarende siktnr. i ASTM E11-70 standarden.
 20

Foretrukket er partikler der forbindelsen med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) er i en ikke-krystallinsk fase siden disse har en i seg selv raskere oppløsningshastighet enn de hvori del eller alt av forbindelsen med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) er i en mikrokrySTALLinsk eller krystallinsk form.

25 Fortrinnsvis er den faste dispersjon i form av en fast løsning omfattende (a) og (b). Alternativt kan den være i form av en dispersjon hvori amorf eller mikrokrySTALLinsk (a) eller amorf eller mikrokrySTALLinsk (b) er dispergert mer eller mindre jevnt i en fast løsning omfattende (a) og (b).

Foretrukne partikler er de oppnåelige ved smelteekstrusjon av komponentene og maling, og eventuelt sikting. Mer spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelse
 30 partikler bestående av en fast løsning omfattende to vektdeler av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) og tre vektdeler hydroksypropyl-metylcellulose HPMC 2910 5 mPa.s, oppnåelige ved å blande komponentene, smelteekstrudere

blandingen ved en temperatur i området 20°C-300°C, male ekstrudatet og eventuelt sikte de således erholdte partikler. Fremstillingen er lett å utføre og gir partikler av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) som er frie for organisk løsningsmiddel.

- 5 Partikkelen som beskrevet i det ovennevnte kan videre omfatte en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter slik som, for eksempel, myknere, smaksstoffer, fargestoffer, konserveringsmidler og lignende. Eksipientene bør ikke være varmesensitive, med andre ord, bør de ikke vise noen merkbar degradering eller dekomponering ved arbeidstemperaturen til smelteekstruderen.
- 10 I de gjeldende formuleringer (forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C): HPMC 2910 5 mPa.s), er mengden av mykner fortrinnsvis liten, i størrelsesorden 0% til 15% (vekt/vekt), fortrinnsvis mindre enn 5% (vekt/vekt). Med andre vannløslige polymerer, kan dog myknere anvendes i svært forskjellige, ofte høyere mengder fordi myknere som nevnt under senker temperaturen ved hvilken en smelte av (a),
15 (b) og mykner dannes, og denne senkning av smeltepunktet er fordelaktig der polymeren har begrenset termisk stabilitet. Passende myknere er farmasøytisk akseptable og inkluderer lavmolekylære polyalkoholer slik som etylenglykol, propylenglykol, 1,2 butylenglykol, 2,3-butylenglykol, styren glykol; polyetylenglykoler slik som dietylenglykol, trietylenglykol, tetraetylenglykol; andre polyetylenglykoler med
20 en molekylvekt lavere enn 1.000 g/mol; polypropylenglykoler med en molekylvekt lavere enn 200 g/mol; glykoletere slik som monopropylenglykol-monoisopropyleter; propylenglykol-monoetyleter; dietylenglykol-monoetyleter; estertype myknere slik som sorbitollaktat, etyllaktat, butyllaktat, etylglykolat, allylglykollat; og aminer slik som monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, monoisopropanolamin; trietyl-
25 lentetramin, 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol og lignende. Av disse er de lavmolekylære polyetylenglykoler, etylenglykol, lavmolekylære polypropylenglykoler og spesielt propylenglykol foretrukne.

Med en gang ekstrudatet er oppnådd, kan det knuses og siktes, og det kan anvendes som ingrediens for å lage farmasøytiske doseringsformer.

- 30 Partiklene av den foreliggende oppfinnelse kan formuleres til farmasøytiske doseringsformer omfattende en terapeutisk effektiv mengde av partikler. Selv om, i første rekke, farmasøytiske doseringsformer for oral administrasjon slik som tabletter og kapsler er imøtesett, kan partiklene av den foreliggende oppfinnelse også

anvendes for å fremstille farmasøytiske doseringsformer f.eks. for rektal administrasjon. Foretrukne doseringsformer er de tilpasset for oral administrasjon formet som en tablett. De kan fremstilles ved konvensjonelle tabletterings teknikker med konvensjonelle ingredienser eller eksipienter og med konvensjonelle tabletteringsmaskiner. Som nevnt over strekker en effektiv antiviral dose av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) seg fra ca 1 mg til ca 1000 mg per enhetsdoseringsform, og er fortrinnsvis ca 200 til 400 mg eller 5 til 200 mg per enhetsdoseringsform avhengig av den spesielle forbindelse som anvendes. Når man vurderer at vekt-til-vektforholdet av (a):(b) maksimalt er ca 1:1, så følger det at en doseringsform vil veie minst 10 til 800 mg. For å lette svelgingen av en slik doseringsform av et pattedyr, er det fordelaktig å gi doseringsformen, spesielt tabletter, en passende fasong. Tabletter som kan svelges komfortabelt er derfor fortrinnsvis avlange heller enn runde i fasong. Spesielt foretrukket er bikonvekse oblate tabletter. Som diskutert i det følgende i mer detalj, bidrar et filmbelegg på tabletten ytterligere til lettheten med hvilken den kan svelges.

Tabletter som gir en øyeblikkelig frigivelse av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) ved oralt inntak og som har god biotilgjengelighet er designet på en slik måte at tablettene desintegrerer hurtig i magen (øyeblikkelig frigivelse) og at partiklene som frigis derved holdes vekk fra hverandre slik at de ikke vokser sammen, gir lokale høye konsentrasjoner av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) og muligheten at legemidlet presipiterer (biotilgjengelighet). Den ønskede effekt kan oppnås ved å fordele partiklene homogent gjennom en hel blanding av et desintegrerende middel og et fortynningsmiddel.

Passende desintegrerende midler er de som har en stor ekspansjonskoeffisient. Eksempler derav er hydrofile, uløslige eller tungt vannløslige kryssbundne polymerer slik som crospovidon (kryssbundet polyvinylpyrrolidon) og croscarmellose (kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose). Mengden desintegrerende middel i øyeblikkelige frigivelsestabletter i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan passende strekke seg fra ca 3 til ca 15 % (vekt/vekt) og er fortrinnsvis ca 7 til 9 %, spesielt ca 8,5 % (vekt/vekt). Denne mengde tenderer til å være større enn vanlig i tabletter for å sikre at partiklene spres over et stort volum av mageinnholdet ved inntak. Fordi desintegrerende midler av natur gir vedvarende frigivelsesformuleringer når de anvendes i bulk, er det fordelaktig å fortynne dem med en inert substans kalt et fortynningsmiddel eller fyllstoff.

Et mangfold av materialer kan anvendes som fortynningsmidler eller fyllstoffer.

Eksempler er spraytørket eller vannfri laktose, sukrose, dekstrose, mannitol, sorbitol, stivelse, cellulose (f.eks. mikrokrySTALLINSK cellulose Avicel™), dihydrert eller vannfri dibasisk kalsiumfosfat, og andre kjent i faget, og blandinger derav. Foretrukket er en kommersielt spraytørket blanding av laktosemonohydrat (75 %) med mikrokrySTALLINSK cellulose (25 %) som er kommersielt tilgjengelig som Microcelac™. Mengden fortynningsmiddel eller fyllstoff i tablettene kan passende strekke seg fra ca 20 % til ca 40 % (vekt/vekt) og strekker seg fortrinnsvis fra ca 25 % til ca 32 % (vekt/vekt).

- 10 Tabletten kan inkludere en variasjon av en eller flere andre konvensjonelle eksipienter slik som bindemidler, bufferingsmidler, smøremidler, glidemidler, tykningsmidler, søtnere, smaksstoffer og farger. Noen eksipienter kan tjene flere formål.

Smøremidler og glidemidler kan anvendes i fremstillingen av visse doseringsformer, og vil vanligvis anvendes når tabletter fremstilles. Eksempler på smøremidler

- 15 og glidemidler er hydrogenerte vegetabiliske oljer, f.eks. hydrogenert bomullsfrøolje, magnesiumstearat, stearinsyre, natriumlaurylsulfat, magnesiumlaurylsulfat, kolloidal silika, talk, blandinger derav og andre kjent i faget. Interessante smøremidler og glidemidler er magnesiumstearat og blandinger av magnesiumstearat med kolloidal silika. Et foretrukket smøremiddel er hydrogenert vegetabilisk olje
- 20 type I, mest foretrukket hydrogenert, deodorisert bomullsfrøolje (kommersielt tilgjengelige fra Karlshamns som Akofine NF™ (tidligere kalt Sterotex™)). Smøremidler og glidemidler omfatter generelt 0,2 til 7,0 % av den totale tablettvekt.

Andre eksipienter slik som fargestoffer og pigmenter kan også tilsettes til tablettene av den foreliggende oppfinnelse. Fargestoffer og pigmenter inkluderer titandioksid og farger passende for mat. Et fargestoff er en valgfri ingrediens i tabletten

25 av den foreliggende oppfinnelse, men når det anvendes kan fargestoffet være tilstede i en mengde opp til 3,5 % basert på den totale tablettvekt.

Smaksstoffer er valgfrie i sammensetningen og kan velges fra syntetiske smaksoljer og smaksaromatiske eller naturlige oljer, ekstrakter fra planters blader, blomster, frukter og så videre og kombinasjoner derav. Disse kan inkludere kanelolje,

30 olje av vintergrønn, peppermynteoljer, laurbærolje, anisolje, eukalyptus, timianolje. Også nyttige som smaksstoffer er vanilje, citrusolje, inklusive sitron, appelsin, drue, lime og grapefrukt, og fruktessenser, inklusive eple, banan, pære, fersken,

jordbær, bringebær, kirsebær, plomme, ananas, aprikos og så videre. Smaksmengden kan avhenge av en rekke faktorer inklusive den ønskede organoleptiske effekt. Generelt vil smaken være tilstede i en mengde fra ca 0 % til ca 3 % (vekt/vekt).

- 5 Som kjent i faget, kan tablettblandinger være tørrgranulert eller våtgranulert før tabletttering. Tabletteringsprosessen i seg selv er ellers standard og gjerne praktisert ved å danne en tablett fra ønsket blanding eller blanding av ingredienser til den passende fasong ved å anvende en konvensjonell tablettpresse.

10 Tabletter av den foreliggende oppfinnelse kan videre filmbelegges for å forbedre smak, for å gi lette svelging og et elegant utsende. Mange passende polymere filmbeleggingsmaterialer er kjent i faget. Et foretrukket filmbeleggende materiale er hydroksypropyl-metylcellulose HPMC, spesielt HPMC 2910 5 mPa.s. Andre passende film-dannende polymerer kan også anvendes heri, inklusive, hydroksypropylcellulose og acrylat-metakrylatkopolymerer. Ved siden av en filmdannende po-
 15 lymer, kan filmbelegget videre omfatter en mykner (f.eks. propylenglykol) og eventuelt et pigment (f.eks. titandioksid). Den filmbeleggende suspensjon kan også inneholde talk som et anti-adhesivt middel. I øyeblikkelige frigivelses-tabletter i henhold til oppfinnelsen, er filmbelegget lite og utgjør i form av vekt mindre enn ca 3 % (vekt/vekt) av den totale tablettvekt.

- 20 Foretrukne doseringsformer er de hvori vekten av partiklene er minst 40 % av totalvekten av den totale doseringsform, den av fortynningsmidlet strekker seg fra 20 til 40 %, og den av det desintegrerende middel strekker seg fra 3 til 10 %, resten utgjøres av en eller flere av eksipientene beskrevet i det ovennevnte.

25 Den foreliggende oppfinnelse vedrører ytterligere en fremgangsmåte ved fremstilling av partikler som beskrevet tidligere, karakterisert ved å blande komponentene, ekstrudere blandingen ved en temperatur i området 20-300 °C, male ekstrudatet og eventuelt sikte partiklene.

Oppfinnelsen vedrører også faset dispersjoner som er oppnåelige ved smelte-ekstrusjon av

- 30 (a) en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) eller en av dens stereoisomerer eller en blanding av to eller flere av dens stereoisomerer, og
 (c) en eller flere farmasøytisk akseptable vannløslige polymerer.

- Det er et annet mål for oppfinnelsen å tilveiebringe en fremgangsmåte ved fremstilling av en farmasøytisk doseringsform som beskrevet i det ovennevnte, karakterisert ved å blande en terapeutisk effektiv mengde partikler som beskrevet i det ovennevnte, med farmasøytisk akseptable eksipienter og sammenpresse blandingen til tabletter eller å fylle blandingen i kapsler.

Videre vedrører denne oppfinnelse partikler som beskrevet i det ovennevnte, for anvendelse ved fremstilling av en farmasøytisk doseringsform for oral administrasjon til et pattedyr som lider av en viral infeksjon, hvori fortrinnsvis en enkelt slik doseringsform kan administreres en gang daglig til pattedyret.

- 10 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelsen av partikler i henhold til som beskrevet i det ovennevnte, for fremstillingen av en farmasøytisk doseringsform for oral administrasjon til et pattedyr som lider av en viral infeksjon, hvori fortrinnsvis en enkelt slik doseringsform kan administreres en gang daglig til pattedyret.
- 15 Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte ved behandling av en viral infeksjon i et pattedyr hvilken omfatter å administrere til pattedyret en effektiv antiviral mengde av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C), fortrinnsvis i en enkelt oral doseringsform som kan administreres en gang daglig.

- Oppfinnelsen vedrører også en farmasøytisk pakning passende for kommersielt salg omfattende en beholder, en oral doseringsform av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) som beskrevet i det ovennevnte, og sammen med pakningen skrevet materiale.

De følgende eksempler er ment å illustrere den foreliggende oppfinnelse.

Eksperimentell del

1. Forbindelser med formel (I-A)

1.A. Fremstilling av intermediatforbindelser

Eksempel 1.A1

5 a) En løsning av 2,6-diklorbenzylklorid (0,102 mol) i 1,1-dietyler (10 ml) ble tilsatt dråpevis til magnesium (0,102 mol) i 1,1-dietyler (60 ml). Reaksjonen ble initiert ved å tilsette 2 dråper 1,2-dibrometan. Etter at det meste av magnesiumet forsvant ble 2,4,6-triklorpyrimidin (0,051 mol) i 1,1-dietyler (30 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble dampet
10 inn og residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/heksan 1/2). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 3,3 g (21 %) 2,4-diklor-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]pyrimidin (interm. 1; smeltepunkt (smp.): 106-107 °C).

b) Intermediat (1) (0,0081 mol) i 2-propanol (100 ml) ble varmet inntil fullstendig
15 oppløsning. Løsningen ble deretter overført til et trykkrør og NH₃-gass ble boblet inn i det i 20 minutter. Deretter ble blandingen varmet til 80 °C i 16 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga et residu av to forbindelser: 2-klor-6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-4-pyrimidinamin (interm. 2) og 4-klor-6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-2-pyrimidinamin (interm. 3).

20 Eksempel 1.A2

a) Urea (0,03 mol) ble tilsatt til en blanding av (±)-etyl 2,6-diklor-fenyl-α-metyl-β-oksobutanoat (0,02 mol) i NaOC₂H₅ i etanol, (1 M; 0,040 mol; 40 ml). Reak-
sjonsblandingen ble omrørt og refluksert natten over. Løsningsmidlet ble dampet
25 inn, vann ble tilsatt og blandingen ble nøytralisert med 0,3 N HOAc. Presipitatet ble filtrert fra og ble videre tritureret med eter og deretter H₂O, deretter filtrert fra og tørket, hvilket ga 2,2 g (39 %) 6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-5-metyl-2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidindion (interm. 4).

b) En blanding av intermediat (4) (0,0095 mol) i fosforylklorid (50 ml) ble omrørt og refluksert natten over. Fosforylkloridoverskudd ble deretter dampet inn. Is-

vann ble tilsatt til residuet. Et hvitt presipitat ble dannet, filtrert fra og tørket. Residuet ble rensset ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 2,06 g (67 %) 2,4-diklor-6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-5-metylpyrimidin (interm. 5).

- 5 c) 4-klor-6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-5-metyl-2-pyrimidinamin (interm. 6) og 2-klor-6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-5-metyl-4-pyrimidinamin (interm. 7) ble fremstilt fra intermediat 5 ved å følge prosedyrene beskrevet i eksempel A1b.

Eksempel 1.A3

- 10 a) Til den omrørte løsning av 2,6-diklorbenzenetanimidamid HCl (1:1), (0,0042 mol) i etanol (20 ml), ble en løsning av natrium (0,013 mol) i etanol (10 ml) tilsatt dråpevis først og deretter ble propandisyre, dietyler (0,0109 mol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert i 4 timer og deretter omrørt ved romtemperatur natten over. Etter tilsetning av en andre ekvivalent med propandisyre, dietyler (omrøring og refluksing av den natten over), ble løsningsmidlet dampet inn og residuet ble løst i vann og surgjort med 1 N HCl. Det faste stoff ble filtrert fra, vasket med vann og tørket, hvilket ga 0,87 g (76,4 %) 2-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-4,6-pyrimidindiol (interm. 8).

- 7 b) 6-klor-2-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-4-pyrimidinamin (interm. 9) ble fremstilt startende fra intermediat 8 i henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel A1b),
20 A2b) & A2c).

Eksempel 1.A4

- 25 4-amino-1-butanol (1,57 ml) ble tilsatt til en løsning av intermediat (1) (0,008 mol) i 1,4-dioksan (20 ml) under argon. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent gradient: CH₂Cl₂/CH₃OH: fra 100/0 til 98/2). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 2,05 g av en blanding med 4-[[2-klor-6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-4-pyrimidinyl]-amino]-1-butanol (interm. 10) og 4-[[4-klor-6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]amino]-1-butanol (interm. 11).

Eksempel 1.A5

- a) Kaliumhydroksid/etanol (10 %; 0,035 mol) ble tilsatt til en løsning av 2,6-diklorfenol (0,035 mol) i tetrahydrofuran (100 ml). Blandingen ble omrørt og 2,4,6-triklorpyrimidin (0,044 mol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt natten over ved 60 °C. Reaksjonen ble stoppet med NaOH 1 N løsning. De vandige faser ble ekstrahert med EtOAc flere ganger og deretter ble de organiske faser kombinert og vasket med NaOH 3 N og mettet NaCl, tørket og konsentrert. Residuet ble omkrystallisert fra CH₂Cl₂/heksan. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 5,98 g 2,4-diklor-6-(2,6-diklorfenoksy)pyrimidin (55 %) (interm. 12).
- b) Reaksjon under argonatmosfære. 2,4,6-trimetylanilin (0,0678 mol) ble tilsatt til 2,4-diklorpyrimidin (0,0664 mol) i 1,4-dioksan (100 ml). *N,N*-di(1-metyletyl)-etanamin (0,0830 mol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt og refluxert i 4 dager og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble løst i CH₂Cl₂, vasket med en mettet NaHCO₃-løsning, deretter tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn for å gi 17,1 g fast residu. Dette faste stoff ble løst i CH₂Cl₂:heksan (1:1; 150 ml), og den resulterende løsning ble konsentrert til 100 ml, deretter filtrert. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på KP-Sil (eluent: CH₂Cl₂). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Den mindre polare fraksjon ble omrørt i CH₂Cl₂ i 3 timer og filtrert, hvilket ga 0,44 g 4-klor-*N*-(2,4,6-trimetylfenyl)-2-pyrimidinamin (intermediat 10). En andre fraksjon ble omkrystallisert fra acetonitril, filtrert fra og tørket, hvilket ga 2-klor-*N*-(2,4,6-trimetylfenyl)-4-pyrimidinamin (intermediat 14).

Eksempel 1.A6

- Pyridin (1 ml) ble tilsatt til en blanding av 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,00135 mol) i CH₂Cl₂ (19 ml). En løsning av klorethanoylklorid (0,001375 mol) i CH₂Cl₂ (0,5 ml) ble tilsatt dråpevis på et isbad. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Mer klorethanoylklorid (0,00625 mol) i CH₂Cl₂ (0,5 ml) ble tilsatt. Blandingen stod i kjøleskapet natten over. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble behandlet med en mettet Na₂CO₃-løsning og blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Den separerte organiske fase ble tørket, filtrert og konsentrert. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/ NH₄OH 99/1/0,1). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,22 g (36,5 %) 2-

klor-*N*-[6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-2-[(4-cyano-fenyl)amino]-4-pyrimidinyl]acetamid (interm. 13).

Eksempel 1.A7

En blanding av 4-[(4-klor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (0,005 mol) og
 5 nitryltetrafluorborat (0,0025 mol) i acetonitril (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Materialet ble stoppet med mettet bikarbonat (50 ml) på knust is. Blandingen ble tillatt å nå romtemperatur, og det gule faste stoff ble filtrert fra. Det faste stoff ble adsorbert på silika og renses ved kolonnekromatografi (eluent: 30 %, 50%, 60%, 70% CH₂Cl₂ i heksaner). Løsningsmidlet fra den ønskede fraksjon
 10 ble dampet inn og residuet ble tørket, hvilket ga 0,89 g (64 %) 3-nitro-4-[(4-klor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril.(interm. 15)

Eksempel 1.A8

En blanding av 2,6-diklor-*N*-(2,4,6-trimetylfenyl)-4-pyrimidinamin (0,00376 mol) i en 2,0 M løsning av NH₃ i 2-propanol (25 ml) og en 0,5 M løsning av NH₃ i dioksan
 15 (25 ml) ble varmet i en trykkprøve ved 110-115 °C i 24 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn, og residuet ble kromatografert på Biotage (eluent: 1:1 CH₂Cl₂: heksan). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga en blanding av 0,523 g 2-klor-*N*4-(2,4,6-trimetylfenyl)-4,6-pyrimidindiamin (interm. 53) og 0,101 g 6-klor-*N*4-(2,4,6-trimetylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin. (interm. 16)
 20

Eksempel 1.A9

a) 2,4,6-triklor-1,3,5-triazin (0,07440 mol) og tetrahydrofuran (100 ml) ble kombinert og avkjølt til -75 °C under Ar-atmosfære. 4-Aminobenzonitril (0,07440 mol) ble tilsatt og løsningen ble omrørt i 4 timer ved -75 °C. Trietylamin
 25 (0,07440 mol) ble tilsatt dråpevis og reaksjonsblandingen ble tillatt å varme opp langsomt til romtemperatur og omrørt i 3 dager. Etter tilsetning av 1,4-dioksan (100 ml), ble det resulterende presipitat samlet ved filtrering, vasket med tetrahydrofuran, og tørket, hvilket ga 12,74 g 4-[(4,6-diklor-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzonitril (interm. 17).

b) NaH (0,0113 mol), CH₃CN (30 ml) og 2,6-diklorfenol (0,0113 mol) ble kombinert og omrørt i 15 minutter under Ar-atmosfære. Intermediat (17) (0,0113 mol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble stoppet med isvann (30 ml) og filtrert. Et presipitat dannet i filtratet og ble filtrert fra. Det resulterende faste stoff ble vasket med H₂O og CH₃CN, deretter tørket, hvilket ga 0,62 g (14,0 %) 4-[[4-klor-6-(2,6-diklorfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (interm. 18).

c) *N,N*-diisopropyletylamin (0,00714 mol) ble tilsatt til en løsning av 2-klor-6-metylbenzenamin (0,00714 mol) i 1,4-dioksan (20 ml) under Ar-strøm. En løsning av intermediat (17) (0,00714 mol) i 1,4-dioksan (5 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert i 24 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn og CH₂Cl₂ ble tilsatt. Den organiske fase ble vasket med en mettet vandig NaHCO₃-løsning, og det resulterende presipitat ble filtrert, hvilket ga 0,56 g (21,1%) 4-[[4-klor-6-[(2-klor-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (interm. 19).

Eksempel 1.A10

a) 2,4,6-triklor-1,3,5-triazin (0,0266 mol) ble tilsatt til 1,4-dioksan (50 ml) under Ar-atmosfære. Løsningen ble omrørt inntil den ble homogen, deretter ble 2,6-diklorbenzenamin (0,0266 mol) og K₂CO₃ (0,0362 mol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Løsningsmidlet ble dampet inn. Vann ble tilsatt til residuet og den vandige fase ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Den separerte organiske fase ble vasket med saltløsning, tørket med kaliumkarbonat, filtrert og filtratet ble dampet inn, hvilket ga 7,52 g (91,2 %) *N*-(2,6-diklorfenyl)-4,6-diklor-1,3,5-triazin-2-amin (interm. 20).

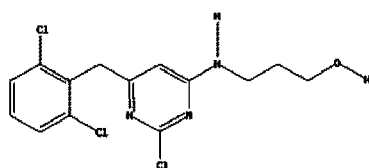
b) 1,4-dioksan (50 ml), 4-cyanoanilin (0,0243 mol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,0243 mol) ble tilsatt til intermediat (20) (0,0243 mol) under Ar-atmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert i 1 uke. Reaksjonen ble avkjølt, løsningsmidlet ble dampet inn og residuet ble løst i etylacetat. Den organiske fase ble vasket med en mettet NaHCO₃-løsning og med saltløsning, tørket med kaliumkarbonat, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble omrørt i en blanding av CH₂Cl₂ og mettet NaHCO₃, og presipitatet filtrert, hvilket ga 2,26 g (23,8 %) 4-[[4-klor-6-[(2,6-diklorfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (interm. 21).

Eksempel 1.A11

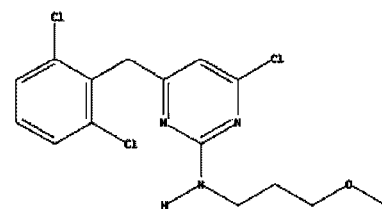
Rink Amid-resin (15 g; Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, California; produktnr. 01-64-0013) ble vasket i et reaksjonskar med CH_2Cl_2 (100 ml), *N,N*-dimetylformamid (200 ml) og *N,N*-dimetylformamid:piperidin (150 ml:50 ml) ble tilsatt. Blandingen ble beveget i 2 timer, vasket med *N,N*-dimetylformamid, CH_2Cl_2 og dimetylsulfoksid. Intermediat (17) (0,06 mol), *N,N*-diisopropyletylamin (10,5 ml) og dimetylsulfoksid (200 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble beveget i tre dager, deretter vasket med *N,N*-dimetylformamid og CH_2Cl_2 , hvilket ga det resinbundne intermediat (17).

10 1.B. Fremstilling av forbindelser med formel (I-A)Eksempel 1.B1

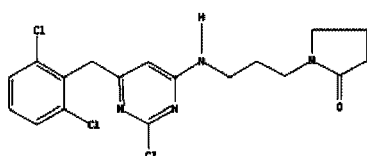
En blanding
av



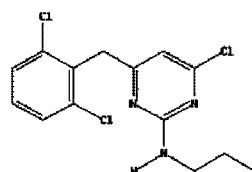
(*1.A4)
og



(*1.A4) (0,004 mol) og 4-amino-benzonitril (0,0084 mol) ble kombinert i et forseglet rør og varmet i 16 timer ved 160°C under argon. Reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøle til romtemperatur og løst i $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 (20 ml) og 5 g silikagel ble tilsatt. Etter fordampning av løsningsmidlet, ble residuet rensed ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: fra 100/0 til 97/3). Den ønskede fraksjon ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,31 g (18,1 %) 4-[[4-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-6-[(3-hydroksypropyl)-amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forb. 4). (* indikerer eksempelnummeret i henhold til hvilket intermediatet ble syntetisert)

Eksempel 1.B2

(*1.A4) og

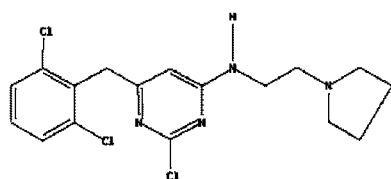


(*1.A4)

(0,00399 mol) og 4-aminobenzonitril (0,0012 mol) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (3 ml) ble omrørt i 16 timer ved 130 °C under argon. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og stoppet med H₂O (200 ml). Et presipitat ble dannet, hvilket ble omrørt i 16 timer og separert ved filtrering over Celite. Residuet ble løst i CH₃OH/CH₂Cl₂ (10 %, 200 ml), tørket over K₂CO₃, filtrert og dampet inn. Dette resulterende materiale ble ytterligere rensed ved flashkolonnekromatografi over silikagel (gradient eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH fra 100/0 til 95/5). Den ønskede fraksjon ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,43 g (21,7 %) 4-[[6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-2-[[3-(2-okso-1-pyrrolidinyl)propyl]amino]-4-pyrimidinyl]-amino]benzonitril (smp. 104-114 °C).

Eksempel 1.B3

HCl/dietyleter (1 N; 2,77 ml) ble rørt inn i en løsning av



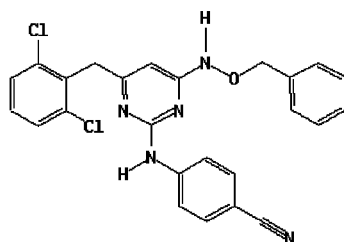
(*1.A4) (0,00277 mol) i 1-metyl-2-pyrrolidinon

(4 ml) under N₂-atmosfære. Reaksjonsblandingen ble varmet i 5 minutter. Deretter ble 4-aminobenzonitril (0,0061 mol) tilsatt og reaksjonen ble varmet ved 100 °C i 16 timer. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og fortynnet med etylacetat (10 ml). Den organiske fase ble vasket med henholdsvis NaOH (1 N; 2 x 100 ml), H₂O (2 x 100 ml), saltløsning (50 ml), tørket, filtrert og filtratet ble dampet inn. Råmaterialet ble rensed ved flashkromatografi (eluent: 2,5-7,5 % CH₃OH inneholdende 10 % NH₄OH i CH₂Cl₂). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tørket, hvilket ga 0,160 g (12,0 %) 4-[[4-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-6-[[2-(1-pyrrolidinyl)etyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forb. 14; smp. 80-85 °C).

Eksempel 1.B4

En slurry av

(*1.A2b) (0,005 mol) i CH₂Cl₂



(150 ml) ble omrørt hurtig og avkjølt til 0 °C under nitrogen. BBr₃ (0,015 mol) ble introdusert med sprøyte. Reaksjonsblandingen ble omrørt hurtig i to timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt igjen til 0 °C og stoppet med NaOH (aq. 1 N, 25 ml).

- 5 Den bifasiske delvis stoppede blanding gir et presipitat som ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 2,5 g (91%) 4-[[4-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-6-(hydroksyamino)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril-dihydrobromid.pentahydrat (forb. 12; smp. 240-244 °C).

Eksempel 1.B5

- 10 1,1-dimetoksy-*N,N*-dimetylmetanamin (0,152 mol) ble tilsatt til 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,0008 mol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager og deretter konsentrert. Råproduktet ble rensert ved flashkromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Den ønskede fraksjon ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Det resulterende residu ble triturerert med heksan, hvilket ga 0,15 g (42 %) *N'*-[2-[(4-cyano-fenyl)-amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-4-pyrimidinyl]-*N,N*-dimetylmetanimidamid (smp. 175-180 °C).
- 15

Eksempel 1.B6

- Piperidin (0,12 ml) ble tilsatt til en blanding av intermediat (13) (0,00047 mol) i terahydrofuran (20 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Mer piperidin (0,14 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i ytterligere 2 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografi over silikagel (CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,05 g (21,5 %) *N*-[6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-2-[(4-cyano-fenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-1-piperidinacetamid (smp. 175-180 °C).
- 20
- 25

Eksempel 1.B7

Pyridin (0,014 mol) ble tilsatt til en blanding av 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)-metyl]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,0013 mol) i CH₂Cl₂. En løsning av oktanoylchlorid (1,5 ekv) i CH₂Cl₂ (0,5 ml) ble dråpevis tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Mer oktanoylchlorid (3,5 ekv) i CH₂Cl₂ ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt. Løsningsmidlet ble deretter dampet inn. Residuet ble behandlet med en mettet vandig NaHCO₃-løsning og blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Den separerte organiske fase ble tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn for å gi råproduktet. Residuet ble omkrystallisert fra CHCl₃ og heksan, hvilket ga 0,443 g (68,6 %) N-[6-[(2,6-diklor-fenyl)metyl]-2-[(4-cyano-fenyl)-amino]-4-pyrimidinyl]oktanamid (smp. 135-137°C).

Eksempel 1.B8

a) En blanding av intermediat 14 (0,082 mol) og 5,4 N HCl i 2-propanol (0,086 mol) i vann (300 ml) ble omrørt og varmet til 40-45 °C over 30 minutter. 4-Aminobenzonitril (0,242 mol) ble tilsatt ved 40-45 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert i 4,5 timer, deretter avkjølt til romtemperatur. Blandingen ble alkalisert ved porsjonsvis tilsetning av NaHCO₃. Denne blanding ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble separert, vasket med saltløsning, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Denne fraksjon ble omrørt i etanol p.a. (100 ml), filtrert fra, vasket med etanol (50 ml), deretter tørket, hvilket ga 23,1 g (86 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forb. 17).

b) En blanding av 4-[(4-klor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (0,021 mol) og HCl i 2-propanol (0,0095 mol) i vann (30 ml) ble omrørt i en time ved 45 °C. 4-amino-3,5-dimetyl-benzonitril (0,025 mol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, deretter nøytralisert med NaHCO₃. Denne blanding ble ekstrahert med etylacetat. Den separerte organiske fase ble vasket med saltløsning, tørket, filtrert og løsningsmidlet dampet inn. Residuet ble krystallisert fra CH₃CN, filtrert fra og tørket. Residuet ble omrørt i kokende CH₂Cl₂ (20 ml), deretter filtrert fra og tørket. Residuet ble krystallisert fra metylisobutylketon, filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,3 g 4-[[2-[(cyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitril (forb. 25).

Eksempel 1.B9

a) 4-[(4-klor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (0,003 mol), 2,6-dibrom-4-metylbenzenamin (0,006 mol) og 1 M HCl i dietyleter (4,5 ml) i 1,4-dioksan (10 ml) ble kombinert i et rør og varmet under Ar inntil all dietyleter hadde dampet inn. Røret ble forseglet og varmet ved 170 °C i 2,5 dager. Silikagel ble tilsatt, og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent gradient: CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 100:0:0 til 99:0,9:0,1). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble omkrystallisert fra acetonitril, filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,22 g (15,9 %) 4-[[4-[(2,6-dibrom-4-metylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril.

b) 4-[[4-[(4-klor-5-metyl-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (0,01541 mol), 4-amino-3,5-dimetylbenzonitril (0,00219 mol), 1-metyl-2-pyrrolidinon (4 ml), 1,4-dioksan (15 ml) og diisopropyletylamin (0,0154 mol) ble kombinert i en kolbe under en argonstrøm og varmet ved 160-230 °C i 16 timer. CH₂Cl₂ og 1 N NaOH ble tilsatt, og blandingen ble omrørt 1 time og filtrert for å gi et brunt fast stoff (!). CH₂Cl₂-filtratet ble separert og ble dampet inn og rensset ved flashkolonnekromatografi (eluent: 2 % CH₃OH/CH₂Cl₂). De ønskede fraksjoner ble kombinert, dampet inn og residuet ble omrørt i CH₂Cl₂. Det faste presipitat ble filtrert fra, kombinert med det brune faste stoff (!) og omkrystallisert fra CH₃CN. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 1,57 g (29 %) 4-[[2-[(4-cyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitril (forb. 52).

c) 2-[(4-cyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl-trifluormetansulfonat (0,0022 mol) og 2,6-diklor-4-(trifluormetyl)-benzenamin (0,0044 mol) ble kombinert i 1,4-dioksan (2,5 ml) og varmet i et forseglet rør under Ar ved 170 °C i 40 timer. Reaksjonsblanding ble tillatt å avkjøle til romtemperatur. Silikagel ble tilsatt og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent gradient: CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 100:0:0 til 97:2,7:0,3). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble omkrystallisert fra CH₃CN, filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,086 g (9,2 %) 4-[[4-[[2,6-diklor-4-(trifluormetyl)-fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forb. 23).

Eksempel 1.B10

Til en suspensjon av NaH (0,006 mol) i 1,4-dioksan (30 ml), ble 2,4,6-trimetyl-
fenol (0,006 mol) tilsatt. Blandingen ble omrørt i 15 minutter ved romtemperatur
og en klar løsning ble dannet. 4-[(4-klor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (0,004
5 mol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble varmet til reflux under argon i 15 ti-
mer. Reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøle til romtemperatur, 0,5 ml vann ble
tilsatt, etterfulgt av 4 g silikagel og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble
renset ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent gradient: CH₂Cl₂:CH₃OH
100:0:0 til 97:3). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn,
10 hvilket ga 1,18 g (89,4 %) 4-[[4-(2,4,6-trimetylphenoksy)-2-pyrimidinyl]amino]-
benzonitril (forb. 20).

Eksempel 1.B11

4-[[4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,0015 mol)
ble omrørt i kokende etanol (8 ml). 6 M HCl i 2-propanol (0,0015 mol) ble tilsatt og
15 saltet ble tillatt å krystallisere ut natten over ved romtemperatur. Presipitatet ble
filtrert fra, vasket med 2-propanol og tørket, hvilket ga 0,47 g (86 %) 4-[[4-[(2,-
4,6-trimetyl-phenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril-hydroklorid (1:1) (forb.
31).

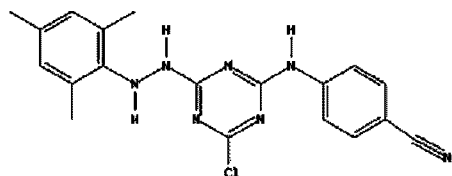
Eksempel 1.B12

20 En blanding av 4-[[4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril
(0,00303 mol) og NaBO₃·4H₂O (0,00911 mol) i CH₃OH (30 ml) og H₂O (10 ml) ble
omrørt og refluksert i 4 dager. Reaksjonsblandingen ble avkjølt. Presipitatet ble
filtrert fra og presipitatet (!) ble renset ved flashkolonnekromatografi over silikagel
(eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH gradient fra 100/0 til 95/5). De ønskede fraksjoner ble sam-
25 let og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,586 g (56 %) 4-[[4-[(2,4,6-
trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamid (forb. 40). Filtratet (!) ble
renset ved omvendtfase HPLC (eluent gradient: ((0,5 % ammoniumacetat i
H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 minutter) 75/25/0, (44 minutter) 0/50/50,
(57 minutter) 0/0/100, (61,1-70 minutter) 75/25/0). Tre ønskede fraksjonsgrupper
30 ble samlet og deres løsningsmiddel ble dampet inn, hvilket ga 0,18 g 4-[[4-[(2,4,6-
trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamid, N3-oksid (forb. 49) og 0,030
g 4-[[4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamid, N1-oksid.

Eksempel 1.B13

a) En blanding av 4-[[4-klor-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril (*A9c) (0,00137 mol) og NH_3 i 1,4-dioksan (0,5 M; 0,00548 mol) ble varmet i et trykk-kar ved 100 °C i 6 dager. Løsningsmidlet ble dampet inn og residuet ble løst i CH_2Cl_2 , vasket med en mettet vandig NaHCO_3 -løsning, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensert ved kolonne-kromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 99/1 og 98/2). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble omkrystallisert fra toluen. Presipitatet ble filtrert og tørket, hvilket ga 0,29 g (61,4 %) 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.

b) Som et alternativ til fremstillingen av denne forbindelse, ble en blanding av 4-[[4-klor-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (0,0230 mol) i NH_3 i 2-propanol (2,0 M; 60 ml) og NH_3 i 1,4-dioksan (0,5 M; 20 ml) varmet ved 95 °C i 21 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble løst i etylacetat, vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket, filtrert og filtratet ble dampet inn. Residuet ble omkrystallisert med acetonitril, hvilket ga 5,25 g (66,1 %) 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.



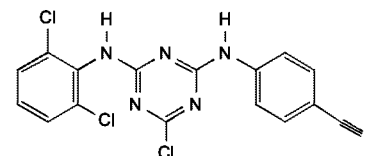
(0,00150 mol) og 0,5 M NH_3 i 1,4-dioksan

(0,015 mol) ble tilsatt til en trykkkolbe. Reaksjonsblandingen ble varmet til 40 °C. Etter 5 dager ble reaksjonen avkjølt til romtemperatur. 2,0 M NH_3 i 2-propanol (0,015 mol) ble tilsatt, og reaksjonen ble returnert til 40 °C. Reaksjonen ble for-
tynnet med dietyleter og ekstrahert med kald 1 M NaOH. Den vandige fase ble ekstrahert to ganger til, og de organiske faser ble kombinert. Det uløslige materiale ble filtrert fra og vasket med dietyleter, som løste mesteparten av materialet i filtratet. Filtratet ble kombinert med de organiske faser og denne løsning ble tørket, filtrert og løsningsmidlet dampet inn. Residuet ble rensert over silikagel flashkromatografi, ved å eluere med 4:1 CH_2Cl_2 :dietyleter til 100% dietyleter. Det resulterende materiale ble omkrystallisert i tetrahydrofuran/ CH_3CN , filtrert fra og tørket,

hvilket ga 0,36 g (67 %) 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)azo]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.

Eksempel 1.B14

O-(trimetylsilyl)-hydroksylamin (0,0282 mol) ble tilsatt til



(*1.A10b) (0,00282 mol) i 1,4-dioksan (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble løst i etylacetat, vasket med 1 N HCl, vasket med en mettet vandig NaHCO₃-løsning og med saltløsning, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ((I) eluent gradient: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2 til 96/4 og (II) eluent gradient: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0, 99/1 og 98/2) De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble omkrystallisert fra acetonitril. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,32 g (29,2 %) 4-[[[6-(2,6-diklorfenylamino)-4-(hydroksylamino)]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.

Eksempel 1.B15

Tetrahydrofuran (10 ml) og 2,5-dimetylphenol (0,00818 mol) ble tilsatt til NaH (0,00859 mol). Blandingen ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur. Deretter ble en løsning av intermediat (17) (0,00818 mol) i tetrahydrofuran (100 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer. Så ble løsningsmidlet dampet inn og NH₃ i 1,4-dioksan (50 ml) ble tilsatt. Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt i 16 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn; og, det resulterende residu ble behandlet med H₂O/CH₂Cl₂, omrørt og filtrert. Et presipitat dannet i filtratet og ble filtrert fra, hvilket ga 0,42 g av fraksjon 1. Det resulterende filtrat ble tørket over K₂CO₃ og konsentrert. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografi (eluent: CH₃OH/CH₂Cl₂ 2,5/97,5). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 2,89 g av fraksjon 2. Fraksjon 1 og 2 ble kombinert og omkrystallisert fra CH₃CN. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 1,16 g (42,7 %) 4-[[4-amino-6-(2,5-dimetylphenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.

Eksempel 1.B16

Til et reaksjonskar under Ar ble det tilsatt resinbundet intermediat (17) som fremstilt i eksempel A 11 (0,00015 mol), en løsning av sølvtriflat (0,075 g) i dimetylsulfoksid (1 ml), 4-brom-2-klor-6-metylphenol (0,0027 mol), dimetylsulfoksid (3 ml), og 1,0 M natriumbis(trimetylsilyl)amid og disilazan (1,1,1-trimetyl-N-(trimetylsilyl)-silanamin, natriumsalt) (3 ml). Reaksjonsblandingen ble varmet ved 95°C i 12 timer. Prøven ble filtrert, og resinet ble vasket med *N,N*-dimetylformamid (3 x), CH₂Cl₂, *N,N*-dimetylformamid, CH₃OH og CH₂Cl₂ (3 x). Prøven ble spaltet to ganger med 10 % trifluoreddiksyre i CH₂Cl₂ (5 ml, deretter 3 ml). Løsningsmidlet ble dampet inn under N₂. Rensing med omvendtfase HPLC ga 0,0055 g 4-[[4-amino-6-(4-brom-2-klor-6-metylphenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.

Eksempel 1.B17

Til en kolbe under Ar ble det tilsatt resinbundet intermediat (17) som fremstilt i eksempel A 11 (0,00015 mol), CsCO₃ (0,975 g), 4-klor-2,6-dimetylphenol (0,0038 mol), dimetylsulfoksid (2 ml) og 1 ml av en løsning med sølvtriflat (0,075 g) i dimetylsulfoksid (1 ml). Ar ble boblet gjennom reaksjonsblandingen i 1 minutt. Kolben ble varmet ved 95 °C i 20 timer. Prøven ble deretter filtrert, og vasket med *N,N*-dimetylformamid (2 x), vann (3 x), *N,N*-dimetylformamid (2 x), CH₃OH (1 x) og CH₂Cl₂ (3 x). Prøven ble deretter spaltet med 10 % trifluoreddiksyre i CH₂Cl₂ (3 ml), hvilket ga 0,0043 g 4-[[4-amino-6-(4-klor-2,6-dimetylphenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.

Eksempel 1.B18

Til en kolbe under Ar ble det tilsatt intermediat (17) (0,00752 mol), *N*,2,4,6-tetrametylbenzenamin (0,00752 mol) i 1,4-dioksan (20 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,00752 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert i 20 timer og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble overført til et trykk-kar med 0,5 M NH₃ i 1,4-dioksan (0,005 mol) og 2,0 M NH₃ i 2-propanol (0,040 mol) og blandingen ble varmet ved 115 °C i 24 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn, residuet løst i CH₂Cl₂, vasket med 1 N NaOH og vann, tørket med kaliumkarbonat, filtrert og løsningsmidlet dampet inn. Residuet ble omkrystallisert to ganger med acetonitril, filtrert fra og tørket, hvilket ga 1,0 g (37 %) 4-[[4-amino-6-[metyl-(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forb. 76).

Eksempel 1.B19

4,6-diklor -*N*-(2,6-dibrom-4-metylfenyl)-1,3,5-triazin-2-amin (0,00651 mol) ble løst i 1,4-dioksan (30 ml). Sekvensielt ble 4-aminobenzonitril (0,0066 mol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,0066 mol) tilsatt, og den klare løsning ble varmet til reflux i 4 dager. Reaksjonen ble tillatt å avkjøle til romtemperatur natten over, og blandingen ble fortynnet med etylacetat og behandlet med kald 1 M NaOH. Fasene ble separert, og den organiske fase ble ekstrahert igjen med frisk 1 M NaOH. De kombinerte vandige faser ble behandlet med fast NaOH for å holde pH > 10 og tilbakevasket med etylacetat (2 x). De kombinerte organiske faser ble tørket, filtrert og konsentrert. Residuet ble separert og renset ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂). De ønskede fraksjoner ble kombinert, behandlet med CH₃CN, tritureret med CH₃CN, filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,30 g (8,0 %) 4-[[4-amino-6-[(2,6-dibrom-4-metylfenyl)-amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.

Eksempel 1.B20

Intermediat (17), 1-(2,3-dihydro-4-hydroksy-7-metyl-1*H*-inden-5-yl)-etanon, Cs₂CO₃ og 1,4-dioksan ble tilsatt til et reaksjonskar under Ar og varmet ved 100 °C i 48 timer mens prøven ble lett virvlet. Prøven ble avkjølt, og NH₃ i isopropanol ble tilsatt. Reaksjonen ble varmet ved 100 °C i et forseglet rør i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og vann (3ml) ble tilsatt for å løse Cs₂CO₃. Prøven ble filtrert og renset med HPLC, hvilket ga 4-[[4-[(5-acetyl-2,3-dihydro-7-metyl-1*H*-inden-4-yl)oksy]-6-amino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.

1.C. HIV-aktivitet til forbindelsene med formel (I-A)Eksempel 1.C.1

En hurtig, sensitiv og automatisert assayprosedyre ble anvendt for *in vitro* evalueringen av anti-HIV-midler. En HIV-1-transformert T4-cellelinje, MT-4, som tidligere ble vist (Koyanagi et al., *Int. J. Cancer*, **36**, 445-451, 1985) å være svært følsom og tolerant for HIV-infeksjon, tjente som målcellelinjen. Hemming av den HIV-induserte cytopatiske effekt ble anvendt som sluttpunktet. Levedyktigheten til både HIV- og mock-infiserte celler ble vurdert spektrofotometrisk via *in situ* reduksjonen av 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid (MTT). Den 50 % cytotoxiske konsentrasjon (CC₅₀ i µM) ble definert som konsentrasjonen av forbindel-

se som reduserte absorbansen av den mock-infiserte kontrollprøve med 50 %. Den prosentvise beskyttelse oppnådd med forbindelsen i HIV-infiserte celler ble beregnet fra den følgende formel:

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}} \quad \text{uttrykket i \%},$$

hvorved $(OD_T)_{HIV}$ er den optiske tetthet målt ved en gitt konsentrasjon av testforbindelsen i HIV-infiserte celler; $(OD_C)_{HIV}$ er den optiske tetthet målt for de kontroll ubehandlede HIV-infiserte celler; $(OD_C)_{MOCK}$ er den optiske tetthet målt for de kontroll ubehandlede mock-infiserte celler; alle optiske tetthetsverdier ble bestemt ved 540 nm. Dosen som oppnår 50 % beskyttelse i henhold til formelen over ble definert som den 50% hemmende konsentrasjon (IC_{50} i μM). Forholdet av CC_{50} til IC_{50} ble definert som selektivitetsindeksen (SI). Forbindelsene med formel (I-A) ble vist å hemme HIV-1 effektivt. Spesielle IC_{50} -, CC_{50} - og SI-verdier er listet i tabell 1 under.

Tabell 1

Forb. nr.	IC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	SI	Forb. nr.	IC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	SI
3	0,027	49,7	1860	28	0,0063	45,8	7275
4	0,016	37,4	2558	29	0,0007	0,5	705
8	0,315	>100	>317	30	0,0036	> 100	>27777
9	0,094	56,2	598	34	0,010	> 100	>9523
10	0,020	24,4	1192	35	0,0021	1,9	911
11	0,037	58,6	1587	36	0,0033	5,2	1580
14	0,005	7,8	1557	37	0,0030	9,6	3188
12	0,003	9,0	2857	38	0,0028	0,4	144

Forb. nr.	IC50 (μ M)	CC50 (μ M)	SI	Forb. nr.	IC50 (μ M)	CC50 (μ M)	SI
13	0,006	53,6	8642	39	0,0031	4,8	1547
5	0,017	50,6	2910	41	0,011	8,7	771
6	0,035	12,2	346	42	0,0011	> 100	>90909
1	0,001	47,9	59935	43	0,0026	0,4	151
2	0,042	43,4	1038	44	0,0008	0,4	541
15	0,004	>100	>27027	45	0,012	9,3	753
16	0,058	45,2	786	46	0,002	0,4	208
7	0,518	52,0	100	47	0,010	>100	>9803
17	0,001	2,08	2314	48	0,0031	2,2	711
31	0,0006	1,3	2111	51	0,0027	2,1	767
19	0,0007	0,8	1153	52	0,0007	0,4	619
20	0,0029	>100	>34482	18	0,0035	48,1	13743
21	0,0012	>100	>83333	32	0,0022	11,1	5064
22	0,0032	8,7	2716	33	0,0006	7,7	12783
23	0,0085	19,9	2347	50	0,0031	5,8	1885
24	0,001	1,4	1367	40	0,075	0,8	10
25	0,0004	4,7	11632	27	0,022	>100	4555

Forb. nr.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Forb. nr.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
26	0,0006	5,8	9641	53	0,0034	18,6	5476
54	0,003	33,8	10899	69	0,002	1,7	859
55	0,005	49,9	10187	71	0,004	57,3	13349
56	0,001	44,0	33826	73	0,003	48,0	16561
57	0,001	6,3	4480	74	0,001	48,5	80824
58	0,006	8,1	1372	75	0,010	8,2	860
59	0,004	40,6	11285	76	0,003	51,7	16164
60	0,001	7,6	7614	77	0,001	5,9	11848
66	0,001	32,1	24712	78	0,003	47,0	17431
67	0,005	>10,0	>1851	70	0,007	30,0	4534
68	0,002	12,2	6102	72	0,001	54,1	45129

2. Forbindelser med formel (I-B)

2.A. Fremstilling av intermediatforbindelsene

Eksempel 2.A1

- 5 Reaksjon under argonatmosfære. En løsning av 2,4,6-trimetylbenzenamin (0,00461 mol) i 1,4-dioksan (5 ml) ble tilsatt til en løsning av 5-brom-2,4-diklor-pyrimidin (0,00439 mol) i 1,4-dioksan (5 ml). *N,N*-bis(1-metyletyl)etanamin (0,00548 mol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert i 20 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble løst i etylacetat, vasket med en met-

tet vandig natriumbikarbonatløsning, vann og saltløsning, tørket med natriumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: 1:5, 1:2 og 1:1 CH₂Cl₂: heksan). To rene fraksjonsgrupper ble samlet og deres løsningsmiddel ble dampet inn, hvilket ga 0,35 g (24 %) 5-brom-4-klor-*N*-(2,4,6-trimetylfenyl)-2-pyrimidinamin (interm. 1) og 0,93 g (65 %) 5-brom-2-klor-*N*-(2,4,6-trimetylfenyl)-4-pyrimidinamin (interm. 2).

Eksempel 2.A2

a) 4-hydroksy-5-klor-2-metyltiopyrimidin (0,0156 mol) og 4-aminobenzonitril (0,078-mol) ble kombinert som en smelte og omrørt ved 180-200°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og trituret sekvensielt med kokende CH₂Cl₂ og CH₃CN for å oppnå 95 % rene forbindelse, som ble tørket, hvilket ga 1,27 g (33%) 4-[(5-klor-4-hydroksy-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (interm. 3; smp. >300°C).

b) POCl₃ (10 ml) ble tilsatt til intermediat (3) (0,0028 mol). Kolben ble utstyrt med en kjøler og varmet til 80 °C i 35 minutter. Materialet ble stoppet på is og tillatt og det resulterende presipitat ble samlet og vasket med vann (50 ml). Prøven ble tørket. En fraksjon derav ble ytterligere rensset ved kolonnekromatografi. De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 4-[(4,5-diklor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (interm. 4).

c) Blandingen av intermediat (4) (0,0132 mol) i tetrahydrofuran (75 ml) og CH₂Cl₂ (10 ml) ble omrørt i 15 min. HCl i dietyleter (0,0145 mol) ble tilsatt langsomt, og blandingen ble omrørt i 5 minutter. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvilket ga 3,98 g 4-[(4,5-diklor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril-monohydroklorid (interm. 5).

Eksempel 2.A3

a) 2,4,5,6-tetraklorpyrimidin (0,0134 mol), 1,4-dioksan (30 ml), 2,4,6-trimetylanilin (0,0134 mol) og *N,N*-bis(1-metyletyl)etanamin (0,0136 mol) ble tilsatt til en kolbe under argon og omrørt ved 55°C i 16 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn, og residuet ble løst i CH₂Cl₂, deretter rensset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/heksan 1/4, og 1/2). De ønskede fraksjoner ble samlet og deres løsningsmiddel ble dampet inn, hvilket ga 0,15 g 4,5,6-triklor-*N*-

(2,4,6-trimetylfenyl)-2-pyrimidinamin (interm. 6) og 3,15 g 2,5,6-triklor-*N*-(2,4,6-trimetylfenyl)-4-pyrimidinamin (interm. 7).

- b) En blanding av intermediat 7 (0,00474 mol) i NH_3 , (2,0 M i 2-propanol; 20 ml) ble varmet i et trykk-kar ved 75-80 °C i 40 timer. Temperaturen ble økt til 110-115 °C. Løsningsmidlet ble dampet inn for å frembringe 1,85 g residu. Prøven ble varmet med NH_3 , (0,5 M i 1,4-dioksan; 20 ml) ved 125 °C i 18 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 1,7 g av en blanding med to isomerer, dvs. 2,5-diklor-*N*4-(2,4,6-trimetylfenyl)-4,6-pyrimidindiamin (interm. 8) og 5,6-diklor-*N*4-(2,4,6-trimetylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin (interm. 9).

10 Eksempel 2.A4

- a) En blanding av 4-[(1,4-dihydro-4-okso-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril, (0,12 mol) i POCl_3 (90 ml) ble omrørt og refluxert under argon i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble langsomt helt på 750 ml is/vann, og det faste stoff ble separert ved filtrering. Det faste stoff ble suspendert i 500 ml vann, og suspensjonenes pH ble justert til nøytral ved å tilsette en 20 % NaOH -løsning. Det faste stoff ble igjen separert ved filtrering, suspendert i 200 ml 2-propanon, og 1000 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt. Blandingen ble varmet inntil alt det faste stoff hadde løst seg. Etter avkjøling til romtemperatur ble den vandige fase separert, og den organiske fase ble tørket. Under fjerning av tørkemidlet ved filtrering, ble et hvitt fast stoff dannet i filtratet. Ytterligere avkjøling av filtratet i fryseren, etterfulgt av filtrering, ga 21,38 g (77,2 %) 4-[(4-klor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (interm. 10).

- b) Intermediat (10) (0,005 mol), 1-brom-2,5-pyrrolidindion (0,006 mol) og triklormetan (10 ml) ble kombinert i et forseglet rør og varmet ved 100°C natten over. Reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøle til romtemperatur. Silikagel (2 g) ble tilsatt, og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensert ved flashkolonne-kromatografi over silikagel (eluent: CH_2Cl_2 /heksaner 9/1). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 1,31 g (84,5 %) 4-[(5-brom-4-klor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (interm. 11).

Eksempel 2.A5

- 30 Til en kolbe under argon ble det tilsatt 4-amino-2,5,6-triklorpyrimidin (0,08564 mol), 4-amino-benzonitril (0,1071 mol), 1-metyl-2-pyrrolidinon (17 ml) og HCl i

dietyleter (1 M; 85,6 ml). Blandingen ble plassert i et oljebad ved 130 °C under en nitrogenstrøm inntil eteren hadde forsvunnet. Ytterligere 10 ml 1-metyl-2-pyrrolidinon ble tilsatt. Blandingen ble varmet ved 145 °C i 16 timer under argon. 1,4-dioksan ble tilsatt. Blandingen ble refluksert, avkjølt, deretter filtrert. Filtratet ble dampet inn. Residuet ble løst i CH₂Cl₂, vasket med 1 N NaOH, deretter filtrert. Det faste stoff ble løst i 2-propanon, dampet inn på silikagel, og kromatografert ved å anvende 1-3 % 2-propanon i heksan som eluent. De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 1,63 g (6,8 %) 4-[(4-amino-5,6-diklor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (interm. 12).

10 2.B. Fremstilling av sluttforbindelsene med formel (I-B)

Eksempel 2.B1

a) Til en kolbe under argon inneholdende intermediat (1) (0,00107 mol) ble eter tilsatt. Til denne homogene løsning ble HCl/dietyleter (1 M; 0,00109 mol) tilsatt. Løsningsmidlet ble dampet inn og 1,4-dioksan (35 ml) og 4-aminobenzonitril (0,00322 mol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert i 4 dager. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble løst i CH₂Cl₂, vasket med en mettett natriumbikarbonatløsning, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn for å gi 0,79 g ravfarget olje. Oljen ble rensset ved omvendtfase HPLC. De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga residu 1 og 2.

20 Residu 1 ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: 0 og 2 % CH₃OH:CH₂Cl₂). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,0079 g (2,0 %) 4-[[5-klor-2-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forbindelse 1).

25 Residu 2 ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: 0 og 2 % CH₃OH:CH₂Cl₂). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,0044 g (1,0 %) 4-[[5-brom-2-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forbindelse 2).

b) Til en kolbe inneholdende intermediat 2 (0,00285 mol) ble eter tilsatt. Til denne homogene løsning ble HCl i dietyleter (1 M; 0,00855 mol) tilsatt. Løsningsmidlet ble dampet inn og 1,4-dioksan (20 ml) ble tilsatt. Til sist ble 4-aminobenzonitril (0,00291 mol) og 1,4-dioksan (15 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert i syv dager. Løsningsmidlet ble dampet inn, residuet løst i CH₂Cl₂, vasket

med 1 M NaOH og løsningsmidlet dampet inn. Residuet ble løst i CH₂Cl₂ (10 ml) og presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,15 g (13 %) 4-[[5-brom-4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forb. 3).

Eksempel 2.B2

- 5 a) En 3:1 blanding av intermediat (8) og intermediat (9) [som fremstilt i eksempel A3b] og 4-aminobenzonitril (0,01422 mol) ble varmet i et trykk-kar ved 180 °C i 5 timer. Prøven ble fordelt mellom CH₂Cl₂ og fortynnet NaHCO₃, tørket over K₂CO₃, filtrert og dampet inn. CH₃CN ble rørt i, det resulterende presipitat fjernet ved filtrering. Filtratet ble ytterligere renset ved omvendtfase HPLC. De rene fraksjoner
10 ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,17 g 4-[[4-amino-5-klor-6-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril-trifluoracetat (1:1) (forb. 4).

Eksempel 2.B3

- HCl i dietyleter (1 M; 0,0045 mol) ble tilsatt til en suspensjon av intermediat (4)
15 (0,003 mol) i 1,4-dioksan (5 ml), omrørt under argon i et forseglet rør. Blandingen ble varmet for å fordampe dietyleteren, og 2,4,6-trimetylbenzenamin (0,009 mol) ble tilsatt. Røret ble forseglet, og reaksjonsblandingen ble varmet til 150 °C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøle til romtemperatur. Silikagel (2,2 g) og CH₃OH (50 ml) ble tilsatt sekvensielt. Etter fordampning av
20 løsningsmidlet, ble residuet renset ved flashkromatografi (eluent gradient: CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 99,5:0,45:0,05 opp til 99:0,9:0,1). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tørket, hvilket ga 0,80 g (73,4 %) 4-[[5-klor-4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril (forb. 5).

Eksempel 2.B4

- En blanding av intermediat (5) (0,0025 mol) og 2,6-dibrom-4-metylbenzenamin (0,0075 mol) i 1,3-dioksan (5,0 ml) i et forseglet rør under argon ble varmet og omrørt ved 160 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert ved rotasjonsinndampning på silikagel (2,0 g). Materialet ble renset ved flashkromatografi (eluent 1:1 heksaner: CH₂Cl₂; ren CH₂Cl₂; 0,5 %, 1% (10% NH₄OH i CH₃OH) i CH₂Cl₂)
30

til 90% renhet. Omkrystallisasjon ga 0,15 g (12,2%) 4-[[5-klor-4-[(2,6-dibrom-4-metylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forb. 10; 95% renhet).

Eksempel 2.B5

NaH (0,0075 mol; 60 % suspensjon i olje) ble tilsatt til en suspensjon av 2,4,6-trimetylfenol (0,0075 mol) i 1,4-dioksan (5 ml) i et forseglbart rør under argon. Blandingen ble omrørt i 15 minutter, og intermediat (4) (0,0025 mol) ble tilsatt. Røret ble forseglet, og reaksjonsblandingen ble varmet til 150 °C i 15 timer. Reaksjonen ble tillatt å avkjøle til romtemperatur. Etter at silikagel (2,0 g) ble tilsatt, ble løsningsmidlet dampet inn. Residuet ble rensset ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent gradient: CH₂Cl₂ : heksaner 9:1 opp til 100:0; deretter CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 100:0:0 opp til 97:2,7:0,3). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tørket, hvilket ga 0,73 g (80,2 %) 4-[[5-klor-4-(2,4,6-trimetylfenoksy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forb. 6).

Eksempel 2.B6

NaH, 60 % suspensjon i olje (0,003 mol) og 1-metyl-2-pyrrolidinon (3 ml) ble tilsatt til en suspensjon av 4-hydroksy-3,5-dimetylbenzonitril (0,003 mol) i 1,4-dioksan (3 ml) i et forseglbart rør under argon. Etter at H₂ hadde blitt utviklet ble intermediat (11) (0,001 mol) tilsatt. Røret ble forseglet og reaksjonsblandingen ble varmet til 160 °C i 16 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, overført til et beger og fortynnet med metanol (20 ml). Vann (200 ml) ble tilsatt dråpevis. Den vandige blanding ble ekstrahert med CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10 (3 x 300 ml). Den organiske fase ble separerte, tørket, filtrert og adsorbert på silikagel (1 g). Løsningsmidlet ble dampet inn og residuet ble rensset ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH fra 100/0/0 til 98/1,8/0,2). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tritureret med varm CH₃CN, filtrert fra, deretter tørket, hvilket ga 0,20 g (47,6 %) 4-[[5-brom-4-(4-cyano-2,6-dimetylfenoksy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (forb. 17).

Eksempel 2.B7

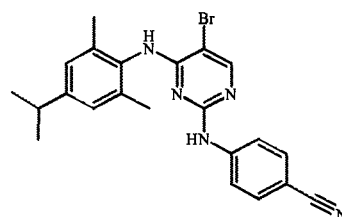
Til et trykk-kar under argon ble intermediat 12 (0,00286 mol), 4-cyano-2,6-dimetylanilin (0,00571 mol), 1 M HCl i dietyleter (0,00140 mol) og 1,4-dioksan (8 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet i et oljebad under nitrogenstrøm inntil

alle løsningsmidler hadde fordampet. 1-Metyl-2-pyrrolidinon (3 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen varmet ved 220-240 °C i 3 timer. Oppvarming ble fortsatt ved 210-220 °C i 6 timer. Residuet ble løst i 1,4-dioksan, dampet inn, fordelt mellom CH₂Cl₂ og 1 N NaOH, filtrert, tørket organiske faser med kaliumkarbonat og dampet inn. Den ønskede forbindelse ble isolert og renset ved preparativ omvendtfase kromatografi. De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,0165 g (1,1 % etter lyofilisering) 4-[[4-amino-5-klor-6-[(4-cyano-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril-trifluoracetat (1:1) (forb. 19).

Eksempel 2.B8

En blanding av intermediat (11) (0,0011 mol), 2,6-dimetyl-4-(2-propyl)-benzenamin (0,0011 mol), *N,N,N',N'*-tetrametyl-1,8-naftalendiamin (0,0022 mol) og 1 M HCl i eter (2,3 ml) (0,0023 mol) i 1,4-dioksan (25 ml) ble omrørt og varmet til 95°C i 16 timer. Løsningsmiddel ble fjernet ved rotasjonsinndampning og residuet ble renset ved omvendt fase preparativ HPLC. De kombinerte fraksjoner inneholdende det ønskede

materiale ble lyofilisert for å gi 0,23 g



(48 %);

smp. 198-201°C (forb.)

Eksempel 2.B9

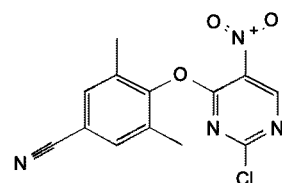
N,N-di(metyletyl)etanamin (0,0024 mol) ble tilsatt til 4-amino-2,5-dimetyl-3,4-benzonitril (0,00219 mol) og 4-[[5-brom-4,6-diklor)-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril (0,00218 mol). Reaksjonflasken ble forseglet og varmet til 155-160 °C med omrøring i 1,5 dager. Prøven ble avkjølt til romtemperatur. Prøven ble behandlet med flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂). Rensing ble fullført gjennom preparativ HPLC for å gi 0,05 g 4-[[5-brom-4-klor-6-[(4-cyano-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (5,0 %); smp. 259-260 °C.

Eksempel 2.B10

2,4,6-trimetylbenzenamin (0,0022 mol) og *N,N*-di(metyletyl)etanamin (0,0024 mol) ble tilsatt sekvensielt til en løsning av og 4-[[5-brom-4,6-diklor)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,00218 mol) i 1,4-dioksan (10 ml). Røret ble forseglet og suspensjonen ble varmet til 120-130 °C i et oljebad under omrøring i 90 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur. Mer *N,N*-di(metyletyl)etanamin (15 ml) ble tilsatt, og prøven ble varmet igjen til 120-130°C i 64 timer. Reaksjonen ble varmet ved 150 °C i 6 dager. Prøven ble avkjølt til romtemperatur. Prøven ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert med kald 1 M NaOH. Den vandige fase ble tilbakevasket med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket og konsentrert. Flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂). Prøven ble ytterligere rensert ved preparativ HPLC for å gi 0,53 g 4-[[5-brom-4-klor-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (54,9 %); smp. 220-221 °C.

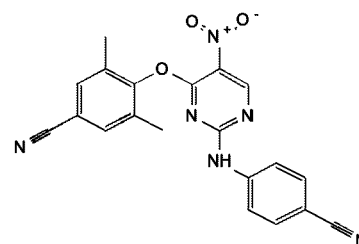
Eksempel 2.B11

En blanding av 4-aminobenzonitril (0,0043 mol) og



(0,0021mol) i 1,4-dioksan (30 ml) ble omrørt ved 100 °C i 16 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved rotasjonsinndampning. Det faste residu ble tritureert og residuet ble

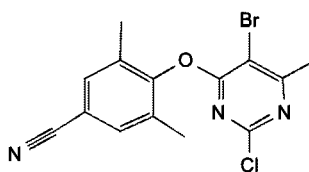
tørket in vacuo ved 40 °C i 16 timer, hvilket ga 0,452 g av



(55%); smp. >300 °C.

Eksempel 2.B12

Til et trykk-kar ble



(0,00567 mol),

4-aminobenzonitril (0,01163 mol) og 1-metyl-2-pyrrolidinon (20 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet ved 140 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og acetonitril og vann ble tilsatt. Det resulterende presipitat ble
 5 filtrert, og det faste stoff omkrystallisert med acetonitril for å gi 1,27 g 4-[[5-brom-4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-6-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (52); smp. 260-262 °C.

Eksempel 2.B13

Intermediat (11) (0,001 mol) og 2,6-dimetyl-4-aminobenzonitril (0,00473 mol) ble
 10 kombinert og varmet til 150 °C under omrøring i 16 timer. Prøven ble løst i CH₃OH og dampet inn på silikagel (1 g) og eluert med 1:1 heksaner: CH₂Cl₂, 4:1 CH₂Cl₂:heksaner og ren CH₂Cl₂ (2 l). De ønskede fraksjoner ble dampet inn og residuet ble tørket in vacuo i 16 timer ved 45 °C. Det således erholdte ble overført til en 4 ml flaske i CH₂Cl₂ og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,120 g 4-
 15 [[5-brom-6-[(4-cyano-2,6-dimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (28,6%); smp. 277-280 °C.

Eksempel 2.B14

4-[[5-brom-4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-6-klor-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,00250 mol) og NH₃/1,4-dioksan 0,5 M (0,015 mol) ble varmet i et trykk-kar ved
 20 150 °C i 4 dager. Prøven ble tillatt å stå ved omgivelsesbetingelser i 2 dager. Vann ble langsomt tilsatt til blandingen inntil et presipitat ble dannet. Blandingen ble omrørt i 2 timer og filtrert. Det faste stoff ble omkrystallisert fra CH₃CN for å erholde 0,58 g (fraksjon 1). Filtratet ble dampet inn (fraksjon 2). Begge fraksjoner ble kombinert og rensset ved kolonnekromatografi ved å eluere med CH₂Cl₂. Det
 25 resulterende residu av den ønskede fraksjon ble omkrystallisert fra CH₃CN for å gi 0,44 g 4-[[4-amino-5-brom-6-(4-cyano-2,6-dimetylphenyloksy)-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril (40,5 %). Prøven ble tørket ved 80 °C i 16 timer ved 0,2 mmHg.

Eksempel 2.B15

4-[[5-brom-4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-6-klor-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,000660 mol), tetrahydrofuran (1 ml) og 1-pyrrolidinetanamin (0,00198 mol) ble tilsatt til et trykk-kar. Blandingen ble varmet ved 75°C i 16 timer. CH₂Cl₂ ble til-

5 satt og blandingen ble vasket med vann, tørket, filtrert og filtratet ble dampet inn. Rensing ved å anvende flashkolonnekromatografi ved å eluere med 1:9 meta-

nol:metylenklorid frembrakte et fast stoff som ble løst igjen i CH₃CN. HCl/dietyler 1,0 M (0,48 ml) ble tilsatt og blandingen ble avkjølt i is. Filtrering

10 ga 0,19 g 4-[[5-brom-4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-6-[(1-pyrrolidinyl)etyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril-hydroklorid (1:1) (50,6 %); smp. 208-210 °C.

Eksempel 2.B16

Til et trykk-kar ble 4-[[5-brom-4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-6-klor-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,00064 mol), tetrahydrofuran (3 ml),

15 O-metylhydroksylamin (0,06 g), tetrahydrofuran og NaOH 1 N (0,00067 mol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 dager ved romtemperatur, deretter i 1 dag ved 75 °C, i 1 dag ved 90 °C og i 2 dager ved 110°C. Til

O-metylhydroksylamin (0,60 g) ble tetrahydrofuran (4 ml) og NaOH 50 % (0,00719 mol) tilsatt. Væsken ble dekantert til reaksjonskolben og reaksjons-

20 blandingen ble varmet ved 110 °C i 3 dager. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble løst i CH₂Cl₂, vasket med en mettet NaHCO₃-løsning og vann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). De rene fraksjoner ble

25 samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra CH₃CN, filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,15 g 4-[[5-brom-4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-6-(metoksyamino)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (51 %); smp. 185-186 °C. Prøven ble tørket (0,2 mmHg, 80°C, 16 timer).

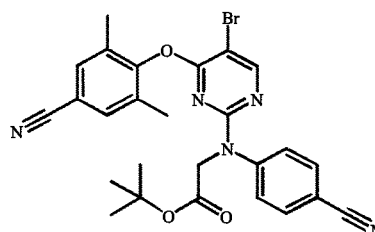
Eksempel 2.B17

a) n-butyllitium (2,0 l, 0,005 mol) ble tilsatt til en 0 °C omrørt løsning av 1-(metyl-

30 etyl)-2-propanamin (0,70 ml, 0,005 mol) og tetrahydrofuran (300 ml). Etter kald omrøring i 30 min ble forbindelse (17) (0,005 mol) tilsatt. Den resulterende blanding ble omrørt kald i 30 min ved hvilket punkt 1,1-dimetyletyl-bromacetat (1,5

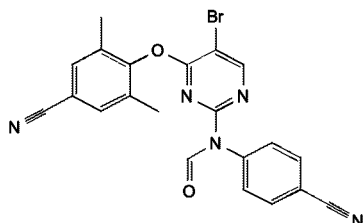
ml, 10 mmol) ble tilsatt og temperaturen ble tillatt å stige til romtemperatur og reaksjonen ble omrørt i tre. I en separat kolbe ble *n*-butyllitium (2,0 ml, 5 mmol) tilsatt til en omrørt 0 °C løsning av 1-(metyletyl)-2-propanamin (0,70 ml, 5 mmol) i tetrahydrofuran (50 ml) og tillatt å reagere i 30 min ved hvilket tidspunkt den ble overført til romtemperaturreaksjonen. Denne prosedyre ble gjentatt. Stoppet med 0,5 ml H₂O, prøven ble konsentrert ved rotasjonsinndampning på silikagel, og renset ved flashkromatografi (ved å eluere med 0, 10, 20% etylacetat i heksaner) for å gi et hvitt fast stoff

av



smp. 195-197 °C.

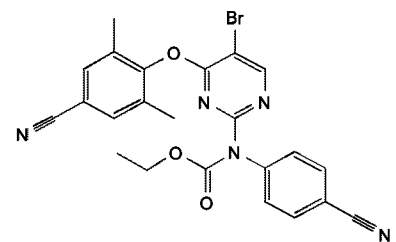
b) En suspensjon av forbindelse (17) i 40 ml *N,N*-dimetylformamid ble behandlet med 0,24 g NaH. Den brusende blanding ble omrørt i 90. En løsning av 1,4-diklor-1,4-butandion i 10 ml *N,N*-dimetylformamid ble fremstilt og avkjølt i et is-bad. Blandingen fremstilt fra forbindelse (17) ble overført til den kalde løsning av 1(metyletyl)-1-propanamin og ble varmet til romtemperatur med omrøring i 42 timer. Nye 0,24 g NaH ble tilsatt, reaksjonen ble omrørt i 3 dager og fortynnet med eter og helt på is. Presipitasjon ble fjernet ved filtrering. 2-fase-filtratet ble separert og den sure vandige fraksjon ble ekstrahert to ganger til med eter. De kombinerte eterfraksjoner ble vasket med små volumer med destillert vann og tørket. Løsningsmidlet ble dampet inn og residuet ble underkastet silikagel-kolonnekromatografi. Omvendtfase prep. HPLC med umiddelbar avkjøling for lyofilisasjon av de passende fraksjoner ga 0,07 g av



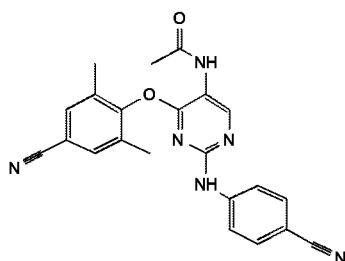
(7,8%); smp. 232-233 °C.

- c) Til en kolbe under argon ble NaH 60 % og tetrahydrofuran tilsatt. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 10 min og forbindelse (17) tilsatt. Etter omrøring i 1 time ble etylkarbonokloridat tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i nye 16 timer og løsningsmidlet dampet inn. Residuet ble delvis løst i dimetylsulfoksid og filtrert. Filtratet ble renset ved omvendtfase-

kromatografi og lyofilisert for å gi 0,47 g (18 %) av



- d) En blanding av av 4-[[5-amino-4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril (0,00147 mol) i etansyreanhydrid (10 ml) og 2-propanon (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Blandingen ble deretter varmet til 55°C, og mer etansyreanhydrid (3 ml) ble tilsatt. Blandingen ble fjernet fra varmen etter 18 timer og omrørt i 6 dager ved romtemperatur. Prøven ble konsentrert ved rotasjonsinndampning til et fast stoff. Rensing ved kolonnekromatografi (ved å eluere med 0, 0,5, 1, 1,5, 2% (10% NH₄OH i CH₃OH) i metylenklorid) ga



; smp. 290-295 °C. Det faste stoff ble tørket in vacuo i 16 timer ved 60 °C.

Eksempel 2.B18

- En blanding av 4-[[4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-5-nitro-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril (0,0005 mol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble hydrogenert natten over med Pd/C 10 % (0,100 g) som en katalysator. Etter opptak av H₂ (3 ekv; 0,0015 mol), ble katalysatoren filtrert fra og filtratet ble konsentrert ved rotasjonsinndampning og tørket in vacuo over 16 timer ved 40 °C, hvilket ga 0,15 g 4-[[5-amino-4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (84%); smp. >300 °C.

Eksempel 2.B19

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-5-nitro-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,001 mol), Pd/C 10% (0,025 g), etanol (20 ml) og hydrazin (0,030 mol) ble kombinert for å danne en slurry og omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved rotasjonsinndampning. Residuet ble tatt opp i tetrahydrofuran (20 ml) og metanol (1 ml). En andre porsjon hydrazin (0,5 g) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. En tredje porsjon hydrazin (0,5 ml) ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt i ytterligere 16 timer ved romtemperatur. Prøven ble konsentrert ved rotasjonsinndampning på silikagel (1 g) og renset ved flashkromatografi (eluent: 0,5, 1,2 % 10% (NH₄OH i CH₃OH) i CH₂Cl₂). De ønskede fraksjoner ble renset ved preparativ HPLC for å gi 0,24 g 4-[[5-amino-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (70 %); smp. 224-225 °C.

Eksempel 2.B20

Forbindelse (3) (0,001 mol), trimetylsilankarbonitril (0,0012 mol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,020 g), CuI (0,010 g) og CF₃COOH/H₂O (3 ml) ble kombinert i et forseglet rør og varmet til 110 °C i 10 timer. Andre porsjoner med katalysatorene Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,020 g) og CuI (0,010 g), og CF₃COOH/H₂O (3 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 timer ved 110 °C. Materialet ble konsentrert ved rotasjonsinndampning. Residuet ble renset ved preparativ omvendtfase HPLC. De ønskede fraksjoner ble konsentrert og renset ved omvendtfase preparativ HPLC og tørket med en N₂-strøm, deretter in vacuo ved 40 °C i 16 timer. Utbytte: 0,011 g 4-[[5-etylnyl-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; smp. 165-175 °C.

Eksempel 2.B21

Forbindelse (3) (0,000906 mol), tributylfenylstannan (0,000906 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,002718 mol) og 1,4-dioksan (3 ml) ble kombinert under N₂ i et forseglet rør og varmet til 110 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og konsentrert ved rotasjonsinndampning. Prøven ble renset ved preparativ omvendtfase HPLC, deretter tørket under Ar-strøm. Tørking in vacuo ga 0,0845 g av eller 4-[[5-fenyl-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; smp. 209-214 °C.

Eksempel 2.B22

Forbindelse (3) (0,001 mol), tetraetenylstannan (0,22 ml), 1,4-dioksan (2 ml) og $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,112 g) ble kombinert i et forseglet rør under Ar. Blandingen ble omrørt og varmet til 100 °C i 16 timer. Mer tetraetenylstannan og $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ble til-

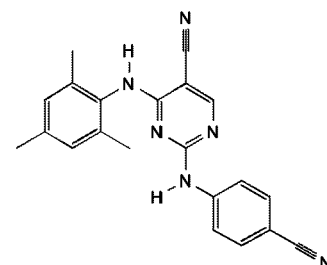
5 satt. Reaksjonen ble plassert under Ar, omrørt og varmet. Reaksjonen ble konsentrert ved rotasjonsinndampning og renset på preparativ HPLC. Materialet ble tørket med en N_2 -strøm, og tørket under vakuum i 4 timer ved 60 °C for å erholde 0,422g 4-[[5-ethenyl-4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; smp. 237-242°C.

Eksempel 2.B23

Forbindelse (3) (0,001225 mol), CuCN (0,001470 mol) og *N,N*-dimetylformamid (2 ml) ble kombinert i et forseglet rør under argon, deretter omrørt og varmet til 160°C i 16 timer. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi (eluent: CH_2Cl_2 /heksan 1/1, deretter ren CH_2Cl_2). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tritureert under CH_2Cl_2 ved romtemperatur.

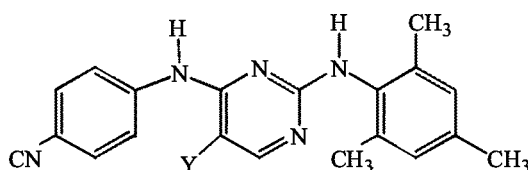
15 Det faste stoff

ble tørket (vakuum, 40 °C, 24 timer, hvilket ga 0,0864 g av



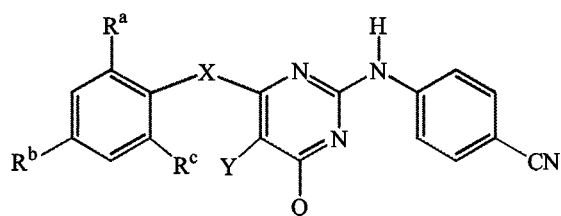
(24 %); smp. 254-259 °C.

Tabeller 2, 3, 4 og 5 lister forbindelser med formel (I-B) som ble laget analogt med en av eksemplene over.

Tabell 2

Forb. nr.	Eks. nr.	Y	Fysikalske data
1	2.B1a	Cl	-
2	2.B1a	Br	smp. 227-228°C
22	2.B11	NO ₂	smp. 224-226°C

Tabell 3

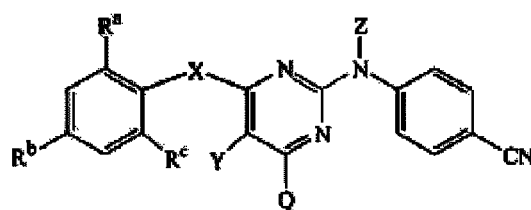


Forb. nr.	Eks. nr.	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	Fysikalske data
3	2.B1b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Br	H	smp. 227-228°C
4	2.B2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	smp. 241-242°C
5	2.B3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	H	smp. 224-226°C
6	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	H	smp. 218-219°C
7	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S	Cl	H	smp. 264-266°C
8	2.B5	CH ₃	Br	CH ₃	O	Cl	H	smp. 237-238°C
9	2.B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Cl	H	smp. 217-219°C
10	2.B4	Br	CH ₃	Br	NH	Cl	H	smp. 262-263°C

Forb. nr.	Eks. nr.	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	Fysikalske data
11	2.B4	Br	Br	F	NH	Cl	H	smp. 200-202°C
12	2.B4	CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	NH	Cl	H	smp. 214-215°C
13	2.B4	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	H	smp. 281-283°C
14	2.B4	Cl	Cl	CH ₃	NH	Cl	H	smp. 243-245°C
15	2.B5	Cl	Br	CH ₃	O	Cl	H	smp. 244-247°C
16	2.B5	CH ₃	Cl	CH ₃	O	Cl	H	smp. 232-235°C
17	2.B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	smp. 288-289°C
18	2.B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	H	smp. 283-284°C
19	2.B7	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	smp. 266-268°C
20	2.B3	Cl	Cl	CH ₃	NH	Br	H	smp. 253-254°C
21	2.B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Br	H	smp. 243-245°C
23	2.B23	CH ₃	CN	CH ₃	NH	CN	H	smp. 275-290°C
24	2.B23	CH ₃	Br	CH ₃	NH	CN	H	smp. 291-299°C
25	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	smp. 248-250°C
26	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	smp. 255-256°C
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	smp. 213-214°C

Forb. nr.	Eks. nr.	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	Fysikalske data
29	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-C ₂ H ₅	smp. 263-264°C
30	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	NH ₂	smp. 272-274°C
31	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	NH ₂	smp. 199-202°C
32	2.B11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	NO ₂	H	smp. >300°C
33	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	H	smp. 207-215°C
34	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Cl	smp. 225-226°C
35	2.B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Cl	smp. 273-276°C
36	2.B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Br	smp. 281-282°C
37	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Br	smp. 214-215°C

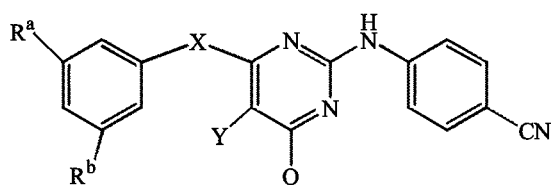
Tabell 4



5

Forb. nr.	Eks. nr.	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	Z	
38	2.B17C	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	C(=O)-CH ₃	smp. 194-196°C

Tabell 5



Forb. nr.	Eks. nr.	R ^a	R ^b	X	Y	Q	
39	2.B5	Cl	Cl	S	Br	H	smp. 198-200°C

2.C. Farmakologisk eksempel

Eksempel 2.C.1

- 5 Den samme test som beskrevet over for forbindelsene med formel (I-A) (eksempel 1.C.1) ble anvendt for *in vitro* evalueringen av anti-HIV-midlene med formel (I-B). Forbindelsene med formel (I-B) ble vist å hemme HIV-1 effektivt. Spesielle IC₅₀-, CC₅₀- og SI-verdier til forbindelser med formel (I-B) er listet i tabell 6 under.

Tabell 6

Forb. nr.	IC ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	SI	Forb. nr.	IC ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	SI
2	0,030	82,6	2730	10	0,005	0,4	92
3	0,006	4,4	738	11	0,002	0,4	183
1	0,004	10,9	2787	12	0,020	48,5	2393
4	0,002	10,0	5555	13	0,0005	0,4	860
5	0,002	0,4	178	14	0,002	0,4	191

6	0,009	> 100	> 11049	15	0,010	> 100	> 9661
7	0,084	> 100	> 1182	16	0,010	> 100	>10416
8	0,012	> 100	> 8298	17	0,002	> 10	>6451
9	0,003	1,2	376	18	0,001	> 10	>7142

3. Forbindelser med formel (I-C)

Heretter betyr begrepet "RT" romtemperatur, "THF" betyr tetrahydrofuran og "EtOAc" betyr etylacetat.

5 3.A. Fremstilling av intermediatene

Eksempel 3.A1

Startmaterialet, 2,4-diklor-1,3,5-triazin, ble fremstilt i 34,8% utbytte ved fremgangsmåten i Synthesis 1981, 907. En løsning av 2,4-diklor-1,3,5-triazin (0,0238 mol) i 1,4-dioksan (120 ml) ble fremstilt med kraftig omrøring. 4-aminobenzonitril (0,0240 mol) ble tilsatt i en porsjon, resulterende i en suspensjon. *N,N*-bis(1-metyletyl)etanamin (0,0241 mol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved RT i 48 timer. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo for å frembringe en viskøs orange sirup som ble løst med EtOAc og behandlet med kald 1 M NaOH. De kombinerte vandige faser ble tilbakeekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄, filtrert og filtratet ble dampet inn for å gi 5,27 g gult pulver som ble underkastet flashkromatografi på silikagel (eluent: 100 % CH₂Cl₂ til 90:10 CH₂Cl₂/Et₂O). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn for å gi 3,87 g offwhite fast stoff som ble omkrystallisert fra CH₃CN, filtrert fra og tørket, hvilket ga 3,57 g (64,8 %) 4-[(4-klor-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzonitril (intermediat 1).

3.B. Fremstilling av sluttforbindelsene

Eksempel 3.B.1

Intermediat (1) (0,00160 mol) ble delvis løst ved omrøring i 1,4-dioksan (10 ml). Sekvensielt ble 2,4,6-trimetylbenzenamin (0,00164 mol) og *N,N*-bis-
5 (1-metyletyl)etanamin (0,00164 mol) tilsatt, og den resulterende suspensjon ble varmet til reflux med omrøring. Blandingen klarnet ved 40-50 °C. Etter 4,5 dager ved reflux ble reaksjonen avkjølt til RT, fortynnet med Et₂O og behandlet med kald 1 M NaOH. EtOAc ble tilsatt for å løse alt materialet mellom de 2 faser. Den organiske fase ble separert og ekstrahert med kald 1 M NaOH. De kombinerte van-
10 dige fraksjoner ble vasket med EtOAc, ved å tilsette fast NaOH for å justere pH til >10. De kombinerte organiske faser ble tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn in vacuo for å gi 0,60 g brunt voksaktig fast stoff. Denne fraksjon ble rensert ved flashkolonnekromatografi over silikagel (eluent: 100 % CH₂Cl₂ til 80:20 CH₂Cl₂/Et₂O). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet
15 inn for å gi 0,40 g av hvitt, voksaktig fast stoff som ble omkrystallisert fra CH₃CN. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,24 g (45,4 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forbindelse 1).

Eksempel 3.B.2

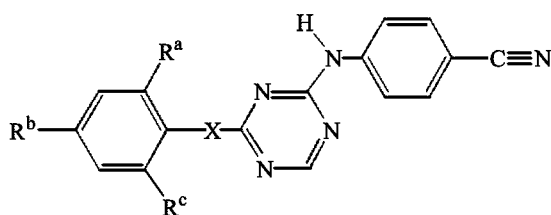
NaH (0,0025 mol) og THF (5 ml) ble tilsatt til en kolbe utstyrt med en
20 tilsetningstrakt. En løsning av 2,4,6-trimetylphenol (0,00206 mol) i THF (15 ml) ble tilsatt dråpevis med omrøring over 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 minutter. Intermediat (1) (0,00203 mol) ble tilsatt i en porsjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 dager. Reaksjonen ble stoppet ved helling over is (75 ml). Ved smelting ble en minimal mengde presipitat dannet.
25 Blandingen ble behandlet med Et₂O og EtOAc og fraksjonene ble separert. pH i den vandige fraksjon ble justert til >10 ved behandling med fast NaOH og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske faser ble behandlet med kald 1 M NaOH. De organiske faser ble tørket over MgSO₄. Konsentrasjon in vacuo ga 0,65 g hvitt pulver. Denne fraksjon ble omkrystallisert fra CH₃CN, filtrert fra og tørket, hvilket ga
30 0,50 g (74,4 %) 4-[[4-(2,4,6-trimetylphenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forbindelse 2).

Eksempel 3.B.3

Intermediat (1) (0,00203 mol) og 1,4-dioksan (15 ml) ble tilsatt til en kolbe og omrørt. 2,4,6-trimetylbenzentiol (0,00204 mol) og *N,N*-bis(1-metyletyl)etanamin (0,00207 mol) ble sekvensielt tilsatt og omrørt ved omgivelsestemperatur. Etter omrøring i en time ble THF (10 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet til refluks i 64 timer og avkjølt til RT. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og behandlet med kald 1 M NaOH. Den vandige fase ble ekstrahert med EtOAc mens pH ble holdt >10 med tilsetningen av fast NaOH. De kombinerte organiske faser ble tørket over MgSO₄ og konsentrert for å gi 0,75 g gult pulver. Residuet ble krystallisert fra CH₃CN, filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,64 g (90,7 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimetylphenyl)tio]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forbindelse 3).

Tabell 7 lister forbindelsene med formel (I-C) som ble fremstilt i henhold til en av eksemplene over.

Tabell 7



Forb. nr.	Eks. nr.	X	R ^a	R ^b	R ^c	Fysikalske data
1	3.B1	-NH-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	smp. 248-249°C
2	3.B2	-O-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	smp. 220-221°C
3	3.B2	-O-	CH ₃	Br	Cl	smp. 221-222°C
4	3.B3	-S-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	smp. 256-257°C
5	3.B2	-O-	Br	CH ₃	Br	smp. 255-257°C

Forb. nr.	Eks. nr.	X	R ^a	R ^b	R ^c	Fysikalske data
6	3.B1	-NH-	Br	CH ₃	Br	smp. 285-286°C
7	3.B1	-NH-	CH ₃	Br	CH ₃	smp. 248-249°C

3.C. Farmakologisk eksempel

Eksempel 3.C.1

- Den samme test som beskrevet over for forbindelsene med formel (I-A) (eksempel 1.C.1) ble anvendt for *in vitro* evalueringen av anti-HIV-midlene med formel (I-C). Forbindelsene med formel (I-C) ble vist å hemme HIV-1 effektivt. Spesielle IC₅₀-, CC₅₀- og SI-verdier til forbindelser med formel (I-C) er listet i tabell 8 under.

Tabell 8

Forb. nr	IC ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	SI
1	0,0004	9,1	22722
2	0,0006	>100	>16666 6
3	0,0011	56,2	53536
4	0,0022	>100	>46511

Forb. nr.	IC ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	SI
5	0,0016	10,1	6452
6	0,0005	1,0	1901
7	0,0007	27,8	39722

10 4. Fremstilling av partiklene av den foreliggende oppfinnelse

8 g av forbindelse 17 med formel (I-A) og 12 g hydroksypropyl-metylcellulose 2910 5 mPa.s (HPMC 2910 5 mPa.s) ble blandet inntil blandingen ble homogen.

Blandingen ble matet inn i en Gimax enkeltskrue-ekstruder L/D 24:1 med de følgende operasjonsparametere: skruhastighet var 30 omdreininger per minutt, temperaturen strakk seg fra 70 °C til 235 °C. Utbyttet ble 17 g (85 %). Smelteekstrudatet ble knust og fraksjoner med partikkelstørrelse under 150 µm (betingelse I i punkt 6) og mellom 500 og 850 µm (betingelse II i punkt 6) ble samlet.

5. Termisk stabilitet til den antivirale forbindelse i smelteekstrudatet

Den termiske stabilitet til forbindelse 17 med formel (I-A) etter smelteekstrusjon ble bestemt med HPLC (høytytelses væskeskromatografi). Ingen degradering av den antivirale forbindelse kunne detekteres, hvilket bekrefter den termiske stabilitet til forbindelsen etter smelteekstrusjon.

6. Oppløsningsstudie

In-vitro oppløsningsstudier ble utført på smelteekstrudatfraksjonene beskrevet under punkt 4. 375 mg av hver fraksjon ble direkte tilsatt til oppløsningsmediumet. Fraksjonen med partikkelstørrelse mellom 500 og 850 µm ble også fylt i en gelatinkapsel nr. 0 EL, som deretter ble tilsatt til oppløsningsmediumet (III). Oppløsningsmediumet var 900 ml 0,1 N HCl ved 37 °C i Apparat 2 (USP 23, <711> Dissolution, s. 1791-1793) (skovl, 100 rpm). Konsentrasjonen av den aktive ingrediensforbindelse 17 med formel (I-A) løst i testmediumet ble bestemt ved å fjerne en 3 ml prøve ved den indikerte tid, filtering av prøven over et millex-LCR-filter, måling av dens absorbans ved 286 nm og beregning av konsentrasjonen derfra. De følgende resultater ble oppnådd:

Tid (min)	Prosent løst aktiv ingrediens		
	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 : forbindelse 17 med formel (I-A):HPMC 2910 5 mPa.s (1:1,5 (vekt/vekt)); fraksjon med partikkelstørrelse under 150 µm

II : forbindelse 17 med formel (I-A):HPMC 2910 5 mPa.s (1:1,5 (vekt/vekt)); fraksjon med partikkelstørrelse mellom 500 og 850 µm

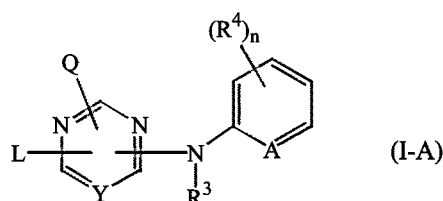
III :forbindelse 17 med formel (I-A):HPMC 2910 5 mPa.s (1:1,5 (vekt/vekt)); fraksjon med partikkelstørrelse mellom 500 og 850 μm fylt i en gelatinkapsel nr. 0 EL

5 *In vitro* oppløsningsstudien fra smelteekstrudatfraksjonene og fraksjonen fylt i en gelatinekapsel viser at legemiddelfrigivelsen nådde minst 85 % etter 60 minutter.

Patentkrav

1. Partikkel bestående av en fast dispersjon omfattende

(a) en forbindelse med formel



5 et N-oksid, et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form derav, hvori

Y er CR⁵ eller N;

A er CH, CR⁴ eller N;

n er 0, 1, 2, 3 eller 4;

Q er -NR¹R² eller når Y er CR⁵, så kan Q også være hydrogen;

10 R¹ og R² er hver uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkyloksy, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyloksykarbonyl, aryl, amino, mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)amino, mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbonyl hvori hver av de ovennevnte C₁₋₁₂alkylgrupper eventuelt, og hver individuelt, kan være substitu-
 15 ert med en eller to substituenten hver uavhengig valgt fra hydroksy, C₁₋₆alkyloksy, hydroksyC₁₋₆alkyloksy, karboksyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, cyano, amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, aryl og Het; eller

R¹ og R² tatt sammen kan danne pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azido eller mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)aminoC₁₋₄alkyliden;

20 R³ er hydrogen, aryl, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkyl substituert med C₁₋₆alkyloksykarbonyl; og

hver R⁴ uavhengig er hydroksy, halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, amino-karbonyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloksy, eller når Y er CR⁵, så kan R⁴ også representere C₁₋₆alkyl substituert med cyano eller aminokarbonyl;

R⁵ er hydrogen eller C₁₋₄alkyl;

L er -X¹-R⁶ eller -X²-Alk-R⁷ hvori

R⁶ og R⁷ hver uavhengig er fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, formyl, cyano, nitro, amino og trifluormetyl; eller når Y er CR⁵, så kan R⁶ og R⁷ også være valgt fra fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra aminokarbonyl, trihalometyloksy og trihalometyl; eller når Y er N, så kan R⁶ og R⁷ også være valgt fra indanyl eller indolyl, hver av nevnte indanyl eller indolyl kan være substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, formyl, cyano, nitro, amino og trifluormetyl;

X¹ og X² er hver uavhengig -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- eller -S(=O)₂-;

Alk er C₁₋₄alkandiyl; eller

når Y er CR⁵, så kan L også være valgt fra C₁₋₁₀alkyl, C₃₋₁₀alkenyl, C₃₋₁₀alkynyl, C₃₋₇cykloalkyl, eller C₁₋₁₀alkyl substituert med en eller to substituenten uavhengig valgt fra C₃₋₇cykloalkyl, indanyl, indolyl og fenyl, hvori nevnte fenyl, indanyl og indolyl kan være substituert med en, to, tre, fire eller hvor mulig fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, aminokarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, formyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloksy og C₁₋₆alkylkarbonyl;

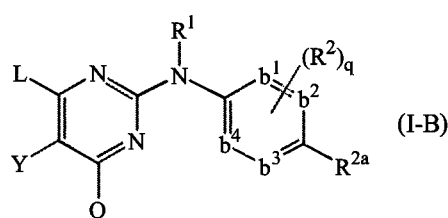
aryl er fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, nitro og trifluormetyl;

Het er et alifatisk eller aromatisk heterocyklisk radikal; det alifatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny, piperaziny, morfoliny, tetrahydrofurany og tetrahydrotienyl hvori hver av nevnte alifatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med en oksogruppe; og det

aromatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrrolyl, furanyl, tienyl, pyridyl, pyrimidinyll, pyrazinyl og pyridazinyl hvori hver av nevnte aromatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med hydroksy;

eller

5 en forbindelse med formel



et *N*-oksid, et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt, et kvaternært amin og de stereokjemisk isomere former derav, hvori

$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ representerer et bivalent radikal med formel

- | | | |
|----|---------------------------|--------|
| | $-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ | (b-1); |
| 10 | $-N=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ | (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); |
| 15 | $-N=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ | (b-7); |

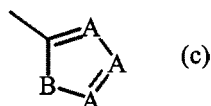
q er 0, 1, 2; eller hvor mulig er q 3 eller 4;

R^1 er hydrogen, aryl, formyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, C_{1-6} alkyl substituert med formyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl;

R^{2a} er cyano, aminokarbonyl, mono- eller di(metyl)aminokarbonyl, C_{1-6} alkyl substituert med cyano, aminokarbonyl eller mono- eller di(metyl)aminokarbonyl, C_{2-6} alkenyl substituert med cyano, eller C_{2-6} alkynyl substituert med cyano;

hver R^2 er uavhengig hydroksy, halo, C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med cyano eller $-C(=O)R^6$, C_{3-7} cykloalkyl,

C₂₋₆alkenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer eller cyano,
 C₂₋₆alkynyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer eller cyano,
 C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, karboksyl, cyano, nitro, amino, mono-
 eller di(C₁₋₆alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy, polyhalometyltio, -
 S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC-
 (=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ eller et radikal med formel



(c)

hvor i hver A uavhengig er N, CH eller CR⁶;

B er NH, O, S eller NR⁶;

p er 1 eller 2; og

R⁶ er metyl, amino, mono- eller dimetylamino eller polyhalometyl;

L er C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₇cykloalkyl, hvorved hver av nevnte
 alifatiske gruppe kan være substituert med en eller to substituenten uavhengig
 valgt fra

* C₃₋₇cykloalkyl,

* indolyl eller isoindolyl, hver eventuelt substituert med en, to, tre eller fire
 substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C₁₋₆alkyl, hydroksy, C₁₋₆alkyl-
 oksy, cyano, aminokarbonyl, nitro, amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy
 og C₁₋₆alkylkarbonyl,

* fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl, hvor i hver av de aro-
 matiske ringer eventuelt kan være substituert med en, to, tre, fire eller fem
 substituenten hver uavhengig valgt fra substituentene definert i R²; eller

L er -X-R³ hvor i

R³ er fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl, hvor i hver av de
 aromatiske ringer eventuelt kan være substituert med en, to, tre, fire eller
 fem substituenten hver uavhengig valgt fra substituentene definert i R²; og

X er $-NR^1-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)-$ eller $-S(=O)_2-$;

Q representerer hydrogen, C_{1-6} alkyl, halo, polyhalo C_{1-6} alkyl eller $-NR^4R^5$; og

R^4 og R^5 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, C_{1-12} alkyl,

- 5 C_{1-12} alkyloksy, C_{1-12} alkylkarbonyl, C_{1-12} alkyloksykarbonyl, aryl, amino, mono- eller di(C_{1-12} alkyl)amino, mono- eller di(C_{1-12} alkyl)aminokarbonyl hvori hver av de ovennevnte C_{1-12} alkylgrupper eventuelt, og hver individuelt, kan være substituert med en eller to substituenten hver uavhengig valgt fra hydrok-
- 10 sy, C_{1-6} alkyloksy, hydroksy C_{1-6} alkyloksy, karboksyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, cyano, amino, imino, mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy, polyhalometyltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, aryl og Het; eller

R^4 og R^5 tatt sammen kan danne pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azido eller mono- eller di(C_{1-12} alkyl)amino C_{1-4} alkyliden;

- 15 Y representerer hydroksy, halo, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer, C_{2-6} alkynyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer, C_{1-6} alkyl substituert med cyano eller $-C(=O)R^6$, C_{1-6} alkyloksy, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, karboksyl, cyano, nitro, amino, mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy, polyhalometyltio,
- 20 $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ eller aryl;

aryl er fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{1-6} alkyloksy, cyano, nitro,

25 polyhalo C_{1-6} alkyl og polyhalo C_{1-6} alkyloksy;

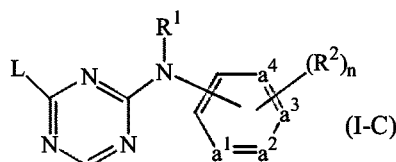
Het er et alifatisk eller aromatisk heterocyklisk radikal; det alifatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny, piperaziny, morfoliny, tetrahydrofurany og tetrahydrotienyl hvori hver av nevnte alifatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med en oksogruppe; og det

30 aromatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrroly, furany, tienyl, pyridiny,

pyrimidinyl, pyrazinyl og pyridazinyl hvori hver av nevnte aromatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med hydroksy;

eller

en forbindelse med formel



- 5 *N*-oksidene, de farmasøytisk akseptable addisjonssalter, de kvaternære aminer og de stereokjemisk isomere former derav, hvori

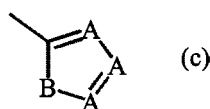
$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representerer et bivalent radikal med formel

- | | | |
|----|---|--------|
| | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ | (a-1); |
| | $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ | (a-2); |
| 10 | $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ | (a-3); |
| | $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ | (a-4); |
| | $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ | (a-5); |

n er 0, 1, 2, 3 eller 4; og i tilfellet $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ er (a-1), så kan n også være 5;

- 15 R^1 er hydrogen, aryl, formyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, C_{1-6} alkyl substituert med formyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl; og

- hver R^2 er uavhengig hydroksy, halo, C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med cyano eller $-\text{C}(=\text{O})R^4$, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer eller cyano, C_{2-6} alkynyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer eller cyano, C_{1-6} alkyloksy, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, karboksyl, cyano, nitro, amino, mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloksy, polyhalometyltio, $-\text{S}(=\text{O})_pR^4$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_pR^4$, $-\text{C}(=\text{O})R^4$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})R^4$, $-\text{C}(=\text{NH})R^4$ eller et radikal med formel
- 20



hvor i hver A uafhængig er N, CH eller CR⁴;

B er NH, O, S eller NR⁴;

p er 1 eller 2; og

R⁴ er metyl, amino, mono- eller dimetylamino eller polyhalometyl;

- 5 L er C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₇cykloalkyl, hvorved hver af nævnte alifatisk gruppe kan være substitueret med en eller to substituenters uafhængig valgt fra

- * C₃₋₇cykloalkyl,
- 10 * indolyl eller isoindolyl, hver eventuelt substitueret med en, to, tre eller fire substituenters hver uafhængig valgt fra halo, C₁₋₆alkyl, hydrokso, C₁₋₆alkyloxy, cyano, aminokarbonyl, nitro, amino, polyhalometyl, polyhalometyloxy og C₁₋₆alkylkarbonyl,
- 15 * fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl, hvor i hver af de aromatiske ringer eventuelt kan være substitueret med en, to, tre, fire eller fem substituenters hver uafhængig valgt fra substituentene defineret i R²; eller

L er -X-R³ hvor i

R³ er fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl, hvor i hver af de aromatiske ringer eventuelt kan være substitueret med en, to, tre, fire eller fem substituenters hver uafhængig valgt fra substituentene defineret i R²; og

- 20 X er -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-,
-S(=O)- eller -S(=O)₂-;

aryl er fenyl eller fenyl substitueret med en, to, tre, fire eller fem substituenters hver uafhængig valgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₁₋₆alkyloxy, cyano, nitro, polyhaloC₁₋₆alkyl og polyhaloC₁₋₆alkyloxy;

med forbeholdet at forbindelser hvori

- * L er C₁₋₃alkyl; R¹ er valgt fra hydrogen, etyl og metyl; -a¹=a²-a³=a⁴- representerer et bivalent radikal med formel (a-1); n er 0 eller 1 og R² er valgt fra fluor, klor, metyl, trifluormetyl, etyloksy og nitro; eller
- 5 * L er -X-R³, X er -NH-; R¹ er hydrogen; -a¹=a²-a³=a⁴- representerer et bivalent radikal med formel (a-1); n er 0 eller 1 og R² er valgt fra klor, metyl, metyloksy, cyano, amino og nitro og R³ er fenyl, eventuelt substituert med en substituent valgt fra klor, metyl, metyloksy, cyano, amino og nitro;

og forbindelsene

- 10 * *N,N'*-dipyridinyl-(1,3,5)-triazin-2,4-diamin;
- * (4-klor-fenyl)-(4(1-(4-isobutyl-fenyl)-etyl)-(1,3,5) triazin-2-yl)-amin

ikke er inkludert;

og

(b) en eller flere farmasøytisk akseptable vannløslige polymerer.

- 15 2. Partikkel ifølge krav 1, omfattende en forbindelse med formel (I-A) som definert i krav 1.
- 3. Partikkel ifølge krav 2, hvori forbindelsen av formel (I-A) er en forbindelse hvor Y er CR⁵ eller N; A er CH, CR⁴ eller N; n er 0, 1, 2, 3 eller 4; Q er -NR¹R²; R¹ og R² er hver seg uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, C₁₋₁₂alkyl, C₁₋
- 20 ₁₂alkyloksy, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyloksykarbonyl, aryl, amino, mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)amino, mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbonyl hvori hver av de ovennevnte C₁₋₁₂alkylgrupper eventuelt, og hver individuelt, kan være substituerte med en eller to substituenten hver uavhengig valgt fra hydroksy, C₁₋₆alkyloksy, hydroksyC₁₋₆alkyloksy, karboksyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, cyano, amino, imino,
- 25 aminokarbonyl, aminokarbonylamino, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, aryl og Het; eller R¹ og R² tatt sammen kan danne pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azido eller mono- eller di(C₁₋₁₂alkyl)aminoC₁₋₄alkyliden; R³ er hydrogen, aryl, C₁₋

galkylkarbonyl, C₁-6alkyl, C₁-6alkyloksykarbonyl, C₁-6alkyl substituert med C₁-6alkyloksykarbonyl; hver R⁴ er uavhengig hydroksy, halo, C₁-6alkyl, C₁-6alkyloksy, cyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloksy; R⁵ er hydrogen eller C₁-4alkyl; L er -X¹-R⁶ eller -X²-Alk-R⁷ hvori R⁶ og R⁷ hver

5 uavhengig er fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituent-ter hver uavhengig valgt fra halo, hydroksy, C₁-6alkyl, C₁-6alkyloksy, C₁-6alkylkarbonyl, C₁-6alkyloksykarbonyl, formyl, cyano, nitro, amino, og trifluormetyl, X¹ og X² er hver uavhengig -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- eller -S(=O)₂-, og Alk er C₁-4alkandiyl; aryl er fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller

10 fem substituent-ter hver uavhengig valgt fra halo, C₁-6alkyl, C₁-6alkyloksy, cyano, nitro og trifluormetyl; Het er et alifatisk eller aromatisk heterocyklisk radikal; det alifatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny, piperaziny, morfoliny, tetrahydrofurany og tetrahydropyridiny hvori hver av nevnte alifatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med en

15 oksogruppe; og det aromatiske heterocykliske radikal er valgt fra pyrroly, furany, tieny, pyridy, pyrimidiny, pyraziny og pyridaziny hvori hver av nevnte aromatiske heterocykliske radikal eventuelt kan være substituert med hydroksy.

4. Partikkel ifølge krav 2, hvori forbindelsen med formel (I-A) velges fra

4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;

20 6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-N²-(4-fluorfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

4-[[4-[(2,4-diklorfenyl)metyl]-6-[(4-hydroksybutyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[(3-hydroksypropyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;

25 N-[2-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-4-pyrimidiny]acetamid;

N-[2-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-4-pyrimidiny]butanamid;

4-[[2-amino-6-(2,6-diklorfenoksy)-4-pyrimidiny]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[(2-hydroksy-2-fenyletyl)amino]-2-pyrimidiny]-amino]benzonitril;

30 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[[3-(2-okso-1-pyrrolidiny)propyl]amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[[2-(2-hydroksyetoksy)etyl]amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril-monohydroklorid;

4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[(2,3-dihydroksypropyl)amino]-2-pyrimidiny]-amino]benzonitril;

35 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-(hydroksyamino)-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;

- 4-[[4-[(2-cyanoetyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-2-pyrimidiny]amino]-benzonitril;
- 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[[2-(1-pyrrolidiny)etyl]amino]-2-pyrimidiny]-amino]benzonitril;
- 5 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-5-metyl-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
N2-(4-bromfenyl)-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
- 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[2-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-4-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 10 4-[[4-(2,4,6-trimetylfenoksy)-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)tio]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[[2,6-dibrom-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[[2,6-diklor-4-(trifluormetyl)fenyl]amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(2,4-diklor-6-metylfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 15 4-[[2-[(cyanofenyl)amino]-4-pyrimidiny]amino]-3,5-dimetylbenzonitril;
- 4-[[4-[(2,4-dibrom-6-fluorfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-5-metyl-2-pyrimidiny]amino]-benzenacetoneitril;
- 4-[[4-[metyl(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 20 4-[[4-[(2,4,6-triklorfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)tio]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[2-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-4-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 25 4-[[4-(2-brom-4-klor-6-metylfenoksy)-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(4-klor-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 3,5-diklor-4-[[2-[(4-cyanofenyl)amino]-4-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[[2,6-diklor-4-(trifluormetoksy)fenyl]amino]-2-pyrimidiny]amino]-benzonitril;
- 30 4-[[4-[(2,4-dibrom-3,6-diklorfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(2,6-dibrom-4-propylfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]benzamid;
- 4-[[4-[(4-(1,1-dimetyletyl)-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidiny]amino]-benzonitril;
- 35 4-[[2-[(4-cyanofenyl)amino]-4-pyrimidiny]oksy]-3,5-dimetylbenzonitril;
- 4-[[4-[(4-klor-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidiny]amino]benzonitril;
- 4-[[2-[(4-cyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidiny]amino]-3,5-dimetylbenzonitril;

- 4-[[4-[[4-(1,1-dimetyletyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-5-metyl-2-pyrimidinył]-amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(4-brom-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinył]amino]benzonitril;
- 4-[[5-metyl-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)tio]-2-pyrimidinył]amino]benzonitril;
- 5 4-[[4-[(2,6-dibrom-4-propylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinył]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinył]amino]benzamid, N3-oksid;
- N2-(4-klorfenyl)-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 4-[[4-[[2,6-dibrom-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-5-metyl-2-pyrimidinył]amino]-benzonitril;
- 10 4-[[2-[(4-cyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinył]amino]-3,5-dimetyłbenzonitril;
- 4-[[4-[(fenylmetyl)amino]-2-pyrimidinył]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-(2,6-dimetylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-[(2-klor-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 15 4-[[4-(hydroksyamino)-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-[(2-etyl-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)tio]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-(hydroksyamino)-6-[(2,4,6-triklorfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril;
- 20 4-[[4-amino-6-(2,4,6-trimetylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-(hydroksyamino)-6-(2,4,6-trimetylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-[(2,4-diklor-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril;
- 25 4-[[4-[(2,4-diklor-6-metylfenyl)amino]-6-(hydroksyamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril;
- 4-[[4-(hydroksyamino)-6-(2,4,6-triklorfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril-trifluoracetat (1:1);
- 30 4-[[4-(4-acetyl-2,6-dimetylfenoksy)-6-amino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-(2,4,6-tribromfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-(4-nitro-2,6-dimetylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-(2,6-dibrom-4-metylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-6-(4-formyl-2,6-dimetylfenoksy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 35 4-[[4-amino-6-[(2,4-diklorfenyl)tio]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-[(5-acetyl-2,3-dihydro-7-metyl-1H-inden-4-yl)oksy]-6-amino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(4-brom-2-klor-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2-klor-4,6-dimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril;

5 4-[[4-amino-6-[[2,4-diklor-6-(trifluormetyl)fenyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[metyl(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril;

10 4-[[4-amino-6-[(2,6-dibrom-4-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril;

4-[[4-amino-6-[[2,6-dibrom-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril;

N-oksidene, de farmasøytisk akseptable addisjonssalter og de stereokjemisk isomere former derav.

15 5. Partikkel ifølge krav 4, hvori forbindelsen med formel (I-A) er 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; en *N*-oksid, et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt eller en stereokjemisk isomerform derav.

6. Partikkel ifølge krav 1, omfattende en forbindelse av formel (I-B) som definert i krav 1.

20 7. Partikkel ifølge krav 6, hvori forbindelsen av formel (I-B) er en forbindelse hvor $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ er et radikal med formel (b-1); q er 0; R^{2a} er cyano eller $-C(=O)NH_2$; Y er cyano, $-C(=O)NH_2$ eller et halogen; Q er hydrogen eller $-NR^4R^5$; L er $-X-R^3$ hvori R^3 er substituert fenyl.

25 8. Partikkel ifølge krav 7, hvori forbindelsen av formel (I-B) er en forbindelse hvor R^{2a} er cyano; Y er halo; Q er NH_2 ; L er $X-R^3$ hvor X er NR^1 , O eller S , og R^3 er fenyl substituert med C_{1-6} alkyl, halogen eller cyano.

9. Partikkel ifølge et hvilket som helst av krav 6 til 8, hvor forbindelsen av formel (I-B) er en forbindelse hvor L er $-X-R^3$ hvor R^3 er 2,4,6-trisubstituert fenyl, hver substituent er uavhengig valgt ut fra klor, brom, fluor, cyan eller C_{1-4} alkyl.

10. Partikkel ifølge et hvilket som helst av krav 6, 7 eller 9, hvor forbindelsen av formel (I-B) er en forbindelse hvor Y er klor eller brom og Q er hydrogen eller amin.
11. Partikkel ifølge ethvert av kravene 6 til 10, hvori forbindelsen av formel (I-B) er en forbindelse hvor den delen i 2-posisjonen for pyrimidinringen er en 4-cyan-anilin gruppe.
12. Partikkel ifølge ethvert av kravene 6, 7 eller 11, hvor forbindelsen av formel (I-B) er en forbindelse hvor delen i 2-posisjonen i pyrimidinringen er en 4-cyan-anilin gruppe, L er $-X-R^3$ hvori R^3 er en 2,4,6-trisubstituert fenyl, Y er halogen og Q er hydrogen eller NH_2 .
13. Partikkel ifølge ethvert av kravene 6, 7, 9, 10, 11 eller 12, hvor forbindelsen av formelen (I-B) velges fra
- 4-[[4-amino-5-klor-6-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril;
- 4-[[5-klor-4-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
- 4-[[5-brom-4-(4-cyano-2,6-dimetylphenoksy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-5-klor-6-[(4-cyano-2,6-dimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril;
- 4-[[5-brom-6-[(4-cyano-2,6-dimetylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-5-klor-6-(4-cyano-2,6-dimetylphenyloksy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril; og
- 4-[[4-amino-5-brom-6-(4-cyano-2,6-dimetylphenyloksy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril; en *N*-oksid, et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt, et kvaternært amin eller en stereokjemisk isomerisk form derav.
14. Partikkel ifølge krav 13, hvor forbindelsen av formel (I-B) er 4-[[4-amino-5-brom-6-(4-cyano-2,6-dimetylphenyloksy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; en *N*-oksid, et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt, et kvaternært amin eller en stereokjemisk isomerisk form derav.
15. Partikkel ifølge krav 14, hvor forbindelsen av formel (I-B) er 4-[[4-amino-5-brom-6-(4-cyano-2,6-dimetylphenyloksy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril.

16. Partikkel ifølge krav 1, omfattende en forbindelse av formel (I-C) som definert i krav 1.

17. Partikkel ifølge krav 16, hvor forbindelsen av formel (I-C) er en forbindelse hvor n er 1; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representerer et bivalent radikal av formel (a-1); R^1 er hydrogen eller alkyl; R^2 er cyano; aminokarbonyl; mono- eller di(metyl)-aminokarbonyl; C_{1-6} alkyl substituert med cyano, aminokarbonyl eller mono- eller di(metyl)aminokarbonyl; L er $-X-R^3$ hvori R^3 er substituert fenyl.

18. Partikkel ifølge krav 17, hvori forbindelsen av formel (I-C) er en forbindelse hvor L er $-X-R^3$ hvori X er $-NR^1-$, $-O-$ eller $-S-$, og R^3 er fenyl substituert med C_{1-6} alkyl, halogen eller cyano.

19. Partikkel ifølge krav 18, hvor forbindelsen av formel (I-C) er en forbindelse hvor L er $-X-R^3$ hvori R^3 er en disubstituert fenylgruppe eller en trisubstituert fenylgruppe, hvor hver substituent uavhengig er valgt fra klor, brom, fluor, cyan eller C_{1-4} alkyl.

20. Partikkel ifølge krav 19, hvori forbindelsen av formel (I-C) er 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril, et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt, et kvaternært amin eller en stereokjemisk isomerisk form derav.

21. Partikkel ifølge krav 1, hvori forbindelsen av formel (I-A), (I-B) eller (I-C) er 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril, 4-[[4-amino-5-brom-6-(4-cyano-2,6-dimetylfenylloksy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril, 4-[[4-amino-5-klor-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; 4-[[5-klor-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; 4-[[5-brom-4-(4-cyano-2,6-dimetylfenylloksy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; 4-[[4-amino-5-klor-6-[(4-cyano-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; 4-[[5-brom-6-[(4-cyano-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; 4-[[4-amino-5-klor-6-(4-cyano-2,6-dimetylfenylloksy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; 4-[[2-[(4-cyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-3,5-dimetylbenzonitril eller 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril; en *N*-oksid,

et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt eller en stereokjemisk isomerisk form derav.

22. Partikkel ifølge ethvert av de foregående krav, hvor den vannløslige polymer er en polymer som har en tilsynelatende viskositet på 1 til 5000 mPa.s når den er løst ved 20 °C i en vandig løsning ved 2 % (w%v).

23. Partikkel ifølge ethvert av de foregående krav, hvori den vannløslige polymer er valgt fra gruppen omfattende

- alkylcelluloser,
- hydroksyalkylcelluloser,
- 10 - hydroksyalkyl-alkylcelluloser,
- karboksyalkylcelluloser,
- alkalimetallsalter av karboksyalkylcelluloser,
- karboksyalkylalkylcelluloser,
- karboksyalkylcelluloseestere,
- 15 - stivelser,
- pektiner,
- kitinderivater,
- di-, oligo- eller polysakkarider,
- polyakrylsyrer og saltene derav,
- 20 - polymetakrylsyrer, saltene og esterne derav, metakrylatkopolymerer,
- polyvinylalkohol,
- polyalkylenoksider slik som polyetylenoksid og polypropylenoksid og kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid.

24. Partikkel ifølge krav 23, hvori den vannløslige polymer velges fra gruppen omfattende metylcellulose; hydroksymetylcellulose; hydroksyetylcellulose; hydroksypropylcellulose; hydroksybutylcellulose; hydroksyetylmetylcellulose; hydroksypropylmetylcellulose; karboksymetylcellulose; natriumkarboksymetylcellulose; karboksymetyletylcellulose; natriumkarboksymetylamylpektin; kitosan; trehalose; cyclodekstriner eller et derivat derav; alginsyre, alkalimetall og ammoniumsalter derav; karragenaner; galaktomannaner; tragakant; agar-agar; gummi arabicum; 30 guar gummi; xantan gummi; polyetylenoksid; polypropylenoksid; og kopolymere av etylenoksid og propylenoksid.

25. Partikkel ifølge krav 23, hvor det vannløselige polymeret velges fra Eudragit E® og hydroksypropyl-metylcellulose.
26. Partikkel ifølge krav 23 eller 25, hvor det vannløslige polymeret er en aminalkylmetakrylatkopolymer.
- 5 27. Partikkel ifølge ethvert av kravene 23 til 25, hvori det vannløslige polymeret er hydroksypropylmetylcellulose.
28. Partikkel ifølge krav 27, hvori hydroksypropyl-metylcellulosen har en tilsynelatende viskositet fra omtrent 1 til omtrent 100 mPa.s når oppløst ved 20 °C i en vandig løsning ved 2 % (w%v).
- 10 29. Partikkel ifølge krav 28, hvor hydroksypropyl-metylcellulosen har en tilsynelatende viskositet fra omtrent 3 til omtrent 15 mPa.s når oppløst ved 20 °C i en vandig løsning ved 2 % (w%v).
30. Partikkel ifølge krav 29, hvori hydroksypropyl-metylcellulosen har en tilsynelatende viskositet på omtrent 5 mPa.s når oppløst ved 20 °C i en vandig løsning ved 2 % (w%v).
- 15 31. Partikkel ifølge krav 30, hvor hydroksypropyl-metylcellulosen er hydroksypropylmetylcellulose HPMC 2910 5 mPa.s.
32. Partikkel ifølge ethvert av de foregående krav hvor vekt-til-vekt forholdet av (a):(b) er i området av 1:1 til 1:899.
- 20 33. Partikkel ifølge krav 32, hvor vekt-til-vekt forholdet av (a):(b) er i området av 1:1 til 1:100.
34. Partikkel ifølge krav 33, hvor vekt-til-vekt forholdet av (a):(b) er i området av 1:1 til 1:5.
35. Partikkel ifølge krav 31, hvor vekt-til-vekt forholdet av (a):(b) er i området av 1:1 til 1:3.
- 25

36. Partikkel ifølge krav 35, hvor vekt-til-vekt forholdet av (a):(b) er i området av 1:1 til 1:1,5.
37. Partikkel ifølge krav 35, hvor vekt-til-vekt forholdet av (a):(b) er i området av 1:1,5 til omtrent 1:3.
- 5 38. Partikkel ifølge ethvert av de foregående krav, hvori forbindelsen av formel (I-A), (I-B) eller (I-C) er i en ikke-krystallinskfase.
39. Partikkel ifølge ethvert av kravene 1 til 37, hvori den faste dispersjonen er i form av en fast løsning omfattende (a) og (b), eller i form av en dispersjon hvor amorf eller mikrokrySTALLinsk (a) eller amorf eller mikrokrySTALLinsk (b) dispergeres
10 mer eller mindre jevnt i en fast løsning omfattende (a) og (b).
40. Partikkel ifølge ethvert av de foregående krav som har en partikkelstørrelse på mindre enn 1500 μm .
41. Partikkel ifølge ethvert av de foregående krav som har en partikkelstørrelse på mindre enn 250 μm .
- 15 42. Partikkel ifølge ethvert av de foregående krav som har en partikkelstørrelse på mindre enn 125 μm .
43. Partikkel ifølge ethvert av de foregående krav som videre omfatter én eller flere farmasøytiske akseptable eksipienter.
44. En fast dispersjon omfattende
20 (a) en forbindelse av formel (I-A), (I-B), (I-C) som definert i ethvert av kravene 1 til 21; og
(b) én eller flere farmasøytiske akseptable vannløslige polymerer.
45. Fast dispersjon ifølge krav 44, hvori det vannløslige polymeret er slik som definert i ethvert av kravene 22 til 31.
- 25 46. Fast dispersjon ifølge krav 44 eller 45, hvori vekt-til-vekt forholdet av komponenter (a):(b) er som definert i ethvert av kravene 32 til 37.

47. Fast dispersjon ifølge ethvert av kravene 44 til 46, som er i form av en fast løsning omfattende (a) og (b).
48. Fast dispersjon ifølge ethvert av kravene 44 til 46, hvor den faste dispersjonen er i form av en fast løsning omfattende (a) og (b), eller i form av en dispersjon hvor amorf eller mikrokrySTALLinsk (a) eller amorf eller mikrokrySTALLinsk (b) dispergeres mer eller mindre jevnt i en fast løsning omfattende (a) og (b).
49. En farmasøytisk doseringsform omfattende en terapeutisk effektiv mengde av partikler som krevet i ethvert av kravene 1 til 43.
50. En doseringsform ifølge krav 49 som er en tablett.
51. En doseringsform ifølge krav 50, for umiddelbar frigivelse av en forbindelse av formel (I-A), (I-B) eller (I-C) ved oralt inntak, hvor nevnte partikler fordeles homogent gjennom en blanding av et fortynningsmiddel og en disintegrant.
52. En doseringsform ifølge ethvert av kravene 49 til 51 omsluttet av et filmbelegg omfattende en filmdannende polymer, et plastiseringsmiddel og eventuelt et pigment.
53. Doseringsform ifølge krav 51, hvor fortynningsmidlet er en sprøytetørket blanding av laktosemonohydrat og mikrokrySTALLinsk cellulose (75:25), og disintegranten er crospovidon eller croscarmellose.
54. Doseringsform ifølge ethvert av kravene 49 til 53, hvori vekten av partiklene er minst 40% av totalvekten av doseringsformen.
55. Doseringsform ifølge ethvert av kravene 49 til 54, inneholdende fra 200 til 400 mg av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) per enhetsdoseringsform.
56. Doseringsform ifølge ethvert av kravene 49 til 54, inneholdende fra 5 til 200 mg av en forbindelse med formel (I-A), (I-B) eller (I-C) per enhetsdoseringsform.

57. Fremgangsmåte for fremstilling av en partikkel ifølge ethvert av kravene 1 til 43,
karakterisert ved sprøytetørking av en løsning av komponentene (a) og (b).
- 5 58. Fremgangsmåte for fremstilling av en partikkel ifølge ethvert av kravene 1 til 43,
karakterisert ved blanding av komponentene (a) og (b), ekstrudere nevnte blanding ved en temperatur i området av 20 til 300 °C og male opp ekstrudatet, og eventuelt sikte partiklene.
- 10 59. Fremgangsmåte for fremstilling av en partikkel ifølge ethvert av kravene 1 til 43,
karakterisert ved oppmaling eller knusing av en fast dispersjon ifølge ethvert av kravene 44 til 48.
- 15 60. Partikkel ifølge ethvert av kravene 1 til 43, bestående av en fast løsning omfattende to deler ved vekt av en forbindelse av formel (I-A), (I-B) eller (I-C) og tre deler ved vekt av hydroksypropylmetylcellulose HPMC 2910 5 mPa.s, som fås ved å blande nevnte komponenter, ekstrudere blandingen ved en temperatur i området av 20 °C til 300 °C, knuse ekstrudatet, og eventuelt sikte de således oppnådde partiklene.
- 20 61. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast dispersjon ifølge ethvert av kravene 44 til 48,
karakterisert ved
(a) sprøytetørking av en løsning av komponentene (a) og (b);
(b) fremstille en løsning av komponentene (a) og (b), helle nevnte løsning på
25 en større overflate, for så å danne en tynn film, og fordampe løsningen fra denne; eller
(c) smelteekstrudere komponentene (a) og (b).
62. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk doseringsform ifølge ethvert av kravene 49 til 56,
30 karakterisert ved blanding av en terapeutisk effektiv mengde av partikler i henhold til ethvert av kravene 1 til 43 med farmasøytisk akseptable eksipi-

enter og komprimere nevnte blanding til tabletter eller fylle nevnte blanding i kapsler.

- 5 63. Partikler ifølge ethvert av kravene 1 til 43 for bruk i fremstilling av en farmasøytisk doseringsform for oral administrasjon i et pattedyr som lider av en viral infeksjon.

64. Partikler ifølge ethvert av kravene 1 til 43 for bruk i fremstilling av en farmasøytisk doseringsform for oral administrasjon til et pattedyr som lider av en viral infeksjon, hvori en enkelt slik doseringsform kan administreres en gang daglig til pattedyret.

- 10 65. Bruk av partikler ifølge ethvert av kravene 1 til 43 for fremstillingen av en farmasøytisk doseringsform for oral administrasjon til et pattedyr som lider av en viral infeksjon.

- 15 66. Bruk av partikler ifølge ethvert av kravene 1 til 43 for fremstilling av en farmasøytisk doseringsform for oral administrasjon til et pattedyr som lider av en viral infeksjon, hvor en enkelt slik doseringsform kan administreres en gang daglig til pattedyret.