

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.09.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99203128**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/08522**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/22938**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 907

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/14

A 61 K 31/505

A 61 K 31/53

A 61 P 31/12

(71) Přihlašovatel:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;

(72) Původce:

Verreck Geert, Beerse, BE;

Baert Lieven, Beerse, BE;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Antivirové prostředky

(57) Anotace:

Popisují se farmaceutické prostředky obsahující antivirové sloučeniny, které lze podávat savcům, zejména lidem, trpícím virovou infekcí. Tyto prostředky obsahují částice, které lze získat extruzí taveniny směsi obsahující jednu nebo několik antivirových sloučenin a jeden nebo několik vhodných polymerů rozpustných ve vodě a následně mletím uvedené extrudované uvedené extrudované taveniny.

Antivirové prostředky

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutických prostředků obsahujících antivirové sloučeniny, které lze podávat savcům, zejména lidem, kteří trpí virovou infekcí. Tyto prostředky obsahují částice dostupné extruzí taveniny směsi, která obsahuje jednu nebo několik antivirových sloučenin a jeden nebo několik vhodných polymerů rozpustných ve vodě, a následným mletím uvedené extrudované taveniny.

Antivirové sloučeniny tvořící farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu se dispergují v nosiči extruzí taveniny za získání pevné disperze, čehož účelem je zlepšení jejich biologické dostupnosti.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny strukturně příbuzné s předkládanými antivirovými sloučeninami jsou podle dosavadního stavu techniky známé.

Pharmazie (1990), 45(4), str. 284, uvádí trisubstituované deriváty 2,4,6-trichlor-1,3,5-triazinu s antibakteriální aktivitou.

Chem. Abstr. (1990), 112, č. 1, uvádí syntézu fluorovaných derivátů 1,3,5-triazinu jako potenciálních baktericidních činidel.

Chem. Abstr. (1988), 108, č. 15, popisuje 2,4,6 různými funkčními skupinami substituované 1,3,5-triaziny jako anti-konvulziva.

Chem. Abstr. (1983), 98, č. 11, uvádí přípravu thiosemikarbazonů p-(2,4-diarylamino-6-S-triazinylamino)-benzaldehyd/acetofenonu jako potenciálních tuberkulostatických činidel.

Chem. Abstr. (1981), 95, č. 4 popisuje přípravu polypyromellitimidů obsahujících melaminové jednotky dialkylaminového typu.

Chem. Abstr. (1975), 83, č. 23 popisuje opticky aktivní deriváty S-triazinu.

Patentová přihláška FR-A-2099730 popisuje diamino- a dinitro-S-triaziny, které lze použít při přípravě polymerů a barviv.

Evropská patentová přihláška EP-A-0795549 uvádí bis-aryloxy-(amino)-triazinyl-oxy(amino)arylové deriváty jako antivirová činidla.

Ashley a kol. (J. Chem. Soc. 1. 1. 1960, str. 4525-4532) popisuje amidinoanilino-1,3,5-triaziny s potenciální trypanocidní aktivitou.

Mezinárodní patentová přihláška WO 91/18887 popisuje diaminopyrimidiny jako inhibitory vylučování žaludeční kyseliny.

Evropská patentová přihláška EP-A-0588762 popisuje použití derivátů N-fenyl-2-pyrimidinaminu jako inhibitorů proteinové kinasy C a protirakovinných činidel.

Mezinárodní patentová přihláška WO 95/10506 popisuje N-alkyl-N-aryl-pyrimidinaminy a jejich deriváty jako antagonisty receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin.

Evropská patentová přihláška EP-A-0270111 popisuje deriváty pyrimidinu jako fungicidy v agrochemikáliích a zahradnických prostředcích.

Publikace J. Med. Chem. (1969), 10, str. 974-975, popisuje 2,4-bis(arylamino)-5-methylpyrimidiny a Chem. Abstr. (1981), 95, č. 11 popisuje 2,4-bis(arylamino)-6-methylpyridiny jako anti-mikrobiální činidla.

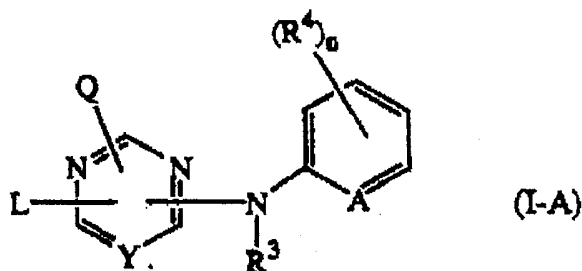
Publikace J. Med. Chem. (1996), 39, str. 4358-4360 popisuje 4-anilino-6-aminopyrimidiny jako nepeptidické protilátky lidského receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin s vysokou afinitou.

Evropská patentová přihláška EP-0,834,507 uvádí substituované deriváty diamino-1,3,5-triazinu, které inhibují replikaci.

Podstata vynálezu

Částice podle předkládaného vynálezu obsahují pevnou disperzi, která obsahuje

a) antivirovou sloučeninu vzorce I-A



její N-oxid, farmaceuticky přijatelnou adiční sůl nebo stereochemicky izomerní formu, kde

Y je skupina CR^5 nebo atom dusíku;

A je skupina CH, CR^4 nebo atom dusíku;

n je číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

Q je skupina $-NR^1R^2$, nebo pokud Y je CR^5 , pak Q může také být atom vodíku;

R^1 a R^2 jsou každý nezávisle vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxyskupina, C_{1-12} alkylová skupina, C_{1-12} alkyloxyskupina, C_{1-12} alkylkarbonylová skupina, C_{1-12} alkyloxykarbonylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)amino, mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)aminokarbonylová skupina, kde uvedené C_{1-12} alkylové skupiny mohou být popřípadě každá individuálně substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, hydroxy C_{1-6} alkyloxyskupina, karboxylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, iminoskupina, aminokarbonylová skupina, aminokarbonylaminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, arylová skupina a skupina Het; nebo

R^1 a R^2 dohromady mohou tvořit pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, azidoskupinu nebo mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)amino C_{1-4} alkylidenovou skupinu,

R^3 je atom vodíku, arylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná C_{1-6} alkyloxykarbonylovou skupinou; a

každý R^4 je nezávisle hydroxyskupina, atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, trihalogenmethylová skupina, trihalomethyloxyskupina, nebo pokud Y je skupina CR^5 , pak R^4 může být také C_{1-6} alkylová skupina substituovaná kyanoskupinou nebo aminokarbonylovou skupinou;

R^5 je atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina;

L je skupina $-X^1-R^6$ nebo skupina $-X^2-Alk-R^7$, kde R^6 a R^7 jsou nezávisle fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluormethylová skupina; nebo pokud Y je skupina CR^5 , pak R^6 a R^7 mohou také být vybrány ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty, z nichž každý je nezávisle vybrán ze skupiny, kterou tvoří aminokarbonylová skupina, trihalomethyloxyskupina a trihalogenmethylová skupina; nebo when Y je atom dusíku, pak R^6 a R^7 mohou být také vybrány ze skupiny, kterou tvoří indanylová nebo indolylová skupina, kde každá indanylová nebo indolylová skupina mohou být substituovány jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluormethylová skupina; pokud je R^6 popřípadě substituovaná indanylová nebo indolylová skupina, je vhodně připojena ke zbytku molekuly přes fenylový kruh. R^6 je vhodně například 4-, 5-, 6- nebo 7-indolylová skupina;

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

Alk je C_{1-4} alkandiylová skupina; nebo

pokud Y je skupina CR^5 , pak skupina L může být také vybrána ze skupiny, kterou tvoří C_{1-10} alkylová skupina, C_{3-10} alkenylová skupina, C_{3-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina nebo C_{1-10} alkylová skupina substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří C_{3-7} cykloalkylová skupina, indanylová skupina, indolylová a fenylová skupina, kde uvedená fenylová skupina, indanylová a indolylová skupina mohou být substituované jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, amiinokarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, trihalogenmethylová skupina, trihalogenmethyloxyskupina a C_{1-6} alkylkarbonylová skupina;

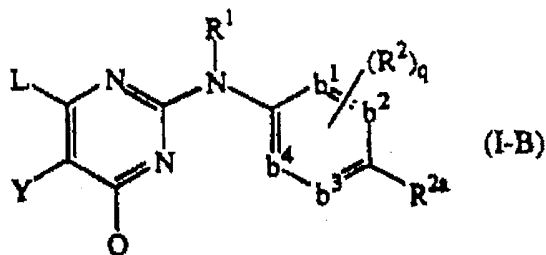
aryl je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyano, nitroskupina a trifluormethylová skupina;

Het je alifatický nebo kýaromatic heterocyklický zbytek; kde je uvedený alifatický heterocyklický zbytek vybrán ze skupiny, kterou tvoří pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, homopiperidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydrothienylová skupina, kde každý uvedený alifatický heterocyklický zbytek může být popřípadě substituovaný oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zbytek je vybrán ze skupiny, kterou tvoří pyrrolylová skupina, furanylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický hete-

rocyklický zbytek může být popřípadě substituovaný hydroxy-skupinou;

nebo

antivirovou sloučeninu vzorce I-B



nebo její N-oxidy, farmaceuticky přijatelné adiční soli, kvartérní aminy a její stereochemicky izomerní formy, kde

$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ je dvojvazný zbytek vzorce

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

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

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

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

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

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

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

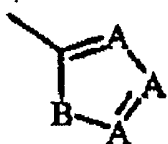
q je číslo 0, 1, 2; nebo, pokud je to možné, q je 3 nebo 4;

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

R^{2a} je kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, mono- nebo di-(methyl)aminokarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substitu-

ovaná kyanoskupinou, aminokarbonylová skupina nebo mono- nebo di(methyl)aminokarbonylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina substituovaná s kyanoskupinou nebo C_{2-6} alkynylová skupina substituovaná kyanoskupinou;

každý R^2 je nezávisle hydroxyskupina, atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina popřípadě substituovaný kyanoskupinou nebo skupinou $-C(=O)R^6$, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenů nebo kyanoskupinou, C_{2-6} alkynylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenů nebo kyanoskupinou, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina, polyhalogenmethylthioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina $-NH-S(=O)_pR^6$, skupina $-C(=O)R^6$, skupina $-NHC(=O)H$, skupina $-C(=O)NHNH_2$, skupina $-NHC(=O)R^6-C(=NH)R^6$ nebo zbytek vzorce (c)



(c)

kde každé A nezávisle představuje atom dusíku, skupinu CH nebo skupinu CR^6 ;

B je skupina NH, atom kyslíku, atom síry nebo skupina NR^6 ;

p je číslo 1 nebo 2; a

R^6 je methylová skupina, aminoskupina, mono- nebo dimethylaminoskupina nebo polyhalogenmethylová skupina;

L je C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{2-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, kde každá uvedená alifatická

skupina může být substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

- C_{3-7} cykloalkylová skupina
- indolylová skupina nebo isoindolylová skupina, každá popřípadě substituovaná jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina a C_{1-6} alkylkarbonylová skupina
- fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina nebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh může být popřípadě substituovaný jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny uvedené u R^2 ; nebo
- L je skupina $-X-R^3$, kde

R^3 is fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina nebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh může být popřípadě substituovaný jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny uvedené u R^2 ; a

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

Q je atom vodíku, C_{1-6} alkylová skupina, atom halogenu, polyhalogen C_{1-6} alkylová skupina nebo skupina $-NR^4R^5$; a

R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxyskupina, C_{1-12} alkylová skupina, C_{1-12} alkyloxyskupina, C_{1-12} alkylkarbonylová skupina, C_{1-12} alkyloxykarbonylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)-aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)aminokarbonylová skupina, kde každá výše uvedená C_{1-12} alkylová skupina může být popřípadě individuálně substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, hydroxy C_{1-6} alkyloxyskupina, karboxylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, iminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina, polyhalogenmethylthioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina $-NH-S(=O)_pR^6$, skupina $-C(=O)R^6$, skupina $-NHC(=O)H$, skupina $-C(=O)_2$, skupina $-NHC(=O)R^6$, skupina $-C(=NH)R^6$, arylová skupina a skupina Het; nebo

R^4 a R^5 mohou dohromady tvořit pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, azidoskupinu nebo mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)amino C_{1-4} alkylidenovou skupinu;

Y je hydroxyskupina, atom halogenu, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, C_{2-6} alkynylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná kyanoskupinou nebo skupinou $-C(=O)R^6$, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina, polyhalogenmethylthioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina $-NH-S(=O)_pR^6$, skupina $-C(=O)R^6$, skupina

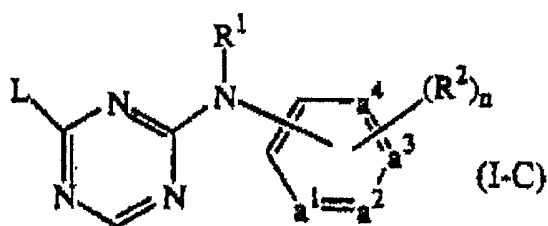
-NHC(=O)H, skupina -C(=O)NHNH, skupina -NHC(=O)R⁶, skupina -C(=NH)R⁶ nebo arylová skupina;

arylová skupina je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C₁₋₆alkylová skupina, C₃₋₇cykloalkylová skupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, polyhalogenC₁₋₆alkylová skupina a polyhalogenC₁₋₆alkyloxyskupina;

Het je alifatický nebo aromatický heterocyklický zbytek; uvedený alifatický heterocyklický zbytek je vybrán ze skupiny, kterou tvoří pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, homopiperidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydrothienylová skupina, kde každá uvedená alifatická heterocyklická skupina může být popřípadě substituovaná oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zbytek je vybrán ze skupiny, kterou tvoří pyrrolylová skupina, furanylová skupina, thienylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a pyridazinylová skupina, kde každá uvedená aromatická heterocyklická skupina může být popřípadě substituovaná hydroxyskupinou; Het zahrnuje všechny možné izomerní formy heterocyklů uvedených v definici Het, například pyrrolylová skupina také znamená 2H-pyrrolylová skupina; Het může být připojen ke zbytku molekuly vzorce (I-B) přes kruhový atom uhlíku nebo heteroatom, například pokud je heterocyklus pyridinylová skupina, může to být 2-pyridinylová skupina, 3-pyridinylová skupina nebo 4-pyridinylová skupina;

nebo

antivirovou sloučeninu vzorce I-C



nebo její N-oxidy, farmaceuticky přijatelné adiční soli, kvartérní aminy a stereochemicky izomerní formy, kde

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojvazný zbytek vzorce

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

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

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

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

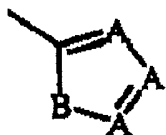
$-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-5);

n je 0, 1, 2, 3 nebo 4; a v případě, kdy $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je (a-1), pak n může být také 5;

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

každý zbytek R^2 je nezávisle hydroxyskupina, atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina popřípadě substituovaná kyanoskupinou nebo skupinou $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu nebo kyanoskupinou, C_{2-6} alkynylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu nebo kyanoskupinou, C_{1-6} alkyloxy skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- nebo

di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina, polyhalogenmethylthioskupina, skupina $-S(=O)_pR^4$, skupina $-NH-S(=O)_pR^4$, skupina $-C(=O)R^4$, skupina $-NHC(=O)H$, skupina $-C(=O)-NHC(=O)R^4$, skupina $-C(=NH)R^4$ nebo zbytek vzorce (c)



(c)

kde je každé A nezávisle atom dusíku, skupina CH nebo skupina CR^4 ;

B je skupina NH, atom kyslíku, atom síry nebo skupina NR^4 ;

p je číslo 1 nebo 2; a

R^4 je methylová skupina, aminoskupina, mono- nebo dimethylaminoskupina nebo polyhalogenmethylová skupina;

L je C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{2-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, kde každá uvedená alifatická skupina může být substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

- C_{3-7} cykloalkylová skupina
- indolylová skupina nebo isoindolylová skupina každá popřípadě substituovaná jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina a C_{1-6} alkylkarbonylová skupina

- fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina nebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh může být popřípadě substituovaný jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny definované u R^2 ; nebo

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

R^3 je fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina nebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh může být popřípadě substituovaný jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny definované u R^2 ; a

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

aryl je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{1-6} alkyloxy skupina, kyanoskupina, nitroskupina, polyhalogen C_{1-6} alkylová skupina a polyhalogen C_{1-6} alkyloxy skupina;

s výhradou, že jsou vyjmuty sloučeniny, kde

- L je C_{1-3} alkylová skupina; R^1 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, ethylová skupina a methylová skupina; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojitý zbytek vzorce $(a-1)$; n je 0 nebo 1 a R^7 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru, atom chloru, methylová skupina, trifluormethylová skupina, ethyloxy skupina a nitroskupina; nebo

- L je skupina $-X-R^3$, X je skupina $-NH-$; R^1 je atom vodíku; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojvazný zbytek vzorce (a-1); n je 0 nebo 1 a R^2 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom chloru, methylová skupina, methyloxyskupina, kyanoskupina, aminoskupina a nitroskupina a R^3 je fenylová skupina, popřípadě substituovaná jedním substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom chloru, methylová skupina, methyloxyskupina, kyanoskupina, aminoskupina a nitroskupina;

a neobsahuje sloučeniny

- N,N'-dipyridinyl-(1,3,5)-triazin-2,4-diamin;
- (4-chlorfenyl)-(4(1-(4-isobutylfenyl)-ethyl)-(1,3,5)triazin-2-yl)-amin

a

(b) jeden nebo několik farmaceuticky přijatelných polymerů rozpustných ve vodě.

Význam výše a níže uvedeného termínu

halogen je atom fluoru, chloru, bromu a jodu; polyhalogenmethylová skupina jako skupina nebo část skupiny je mono- nebo polyhalogenovaná methylová skupina, zejména methylová skupina s jedním nebo několika atomy fluoru, například difluormethylová skupina nebo trifluormethylová skupina; polyhalogen C_{1-6} alkylová skupina jako skupina nebo část skupiny je mono- nebo polyhalogenovaná C_{1-6} alkylová skupina, například skupiny definované u halogenmethylových skupin, 1,1-difluorethylová skupina apod.; v případě, že je k alkylové skupině v definici polyhalogenmethylové skupiny nebo polyhalogen C_{1-6} alkylové skupiny připojen víc než jeden atom halogenu, mohou být tyto atomy stejné nebo různé; C_{1-4} alkylová skupina jako skupina nebo část skupiny je

přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový zbytek obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methylová, ethylová, propylová, butylová skupina apod.; C_{1-6} alkylová skupina jako skupina nebo část skupiny je přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový zbytek definovaný u C_{1-4} alkylové skupiny a jeho vyšší homologa obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku, jako je například pentylová skupina nebo hexylová skupina; C_{1-10} alkylová skupina jako skupina nebo část skupiny je přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový zbytek definovaný u C_{1-6} alkylové skupiny a jeho vyšší homologa obsahující 7 až 10 atomů uhlíku, jako je například heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina nebo decylová skupina; C_{1-12} alkylová skupina jako skupina nebo část skupiny je přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový zbytek definovaný u C_{1-10} alkylové skupiny a jeho vyšší homologa obsahující 11 nebo 12 atomů uhlíku, jako je například undecylová skupina, dodecylová skupina apod.; C_{1-4} alkylidenová skupina jako skupina nebo část skupiny je dvojvazný přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methylenová, ethylidenová, propylidenová, butylidenová skupina apod.; C_{1-4} alkandiylová skupina jako skupina nebo část skupiny jsou zbytky uvedené u C_{1-4} alkylidenové skupiny a další dvojvazné přímé a rozvětvené uhlovodíkové zbytky obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například 1,2-ethandiylová, 1,3-propandiylová, 1,4-butandiylová skupina apod.; C_{3-7} cykloalkylová skupina jako skupina nebo část skupiny je generic skupina jako cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová a cykloheptylová skupina; C_{3-10} alkenylová skupina jako skupina nebo část skupiny je přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek obsahující jednu dvojnou vazbu a 3 až 10 atomů uhlíku, jako je například 2-propenylová skupina, 2-butenylová skupina, 2-pentenylová skupina, 3-pentenylová skupina, 3-methyl-2-butenylová skupina, 3-hexenylová skupina, 3-heptenylová skupina,

2-oktenylová skupina, 2-nonylová skupina, 2-decenylová skupina apod., kde je atom uhlíku připojený k pyrimidinovému kruhu vhodně alifatický atom uhlíku; C_{3-10} alkynylová skupina jako skupina nebo část skupiny je přímý a rozvětvený uhlovodíkový zbytek obsahující jednu trojnou vazbu a 3 až 10 atomů uhlíku, jako je například 2-propynylová skupina, 2-butylová skupina, 2-pentylová skupina, 3-pentylová skupina, 3-methyl-2-butylová skupina, 3-hexylová skupina, 3-heptylová skupina, 2-oktylová skupina, 2-nonylová skupina, 2-decenylová skupina apod., kde je atom uhlíku připojený k pyrimidinovému kruhu vhodně alifatický atom uhlíku; C_{2-6} alkenylová skupina je přímý a rozvětvený uhlovodíkový zbytek obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a dvojnou vazbu, jako je ethenylová skupina, propenylová skupina, butenylová skupina, pentenylová skupina, hexenylová skupina apod.; C_{2-10} alkenylová skupina je přímý a rozvětvený uhlovodíkový zbytek obsahující 2 až 10 atomů uhlíku a dvojnou vazbu, jako je skupina definovaná u C_{2-6} alkenylové skupiny a heptenylová skupina, oktenylová skupina, nonylová skupina, decenylová skupina apod.; C_{2-6} alkynylová skupina je přímý a rozvětvený uhlovodíkový zbytek obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a trojnou vazbu, jako je ethynylová skupina, propynylová skupina, butynylová skupina, pentylová skupina, hexynylová skupina apod.; C_{2-10} alkynylová skupina je přímý a rozvětvený uhlovodíkový zbytek obsahující 2 až 10 atomů uhlíku a trojnou vazbu, jako je skupina definovaná u C_{2-6} alkynylové skupiny a heptynylová skupina, oktynylová skupina, nonylová skupina, decenylová skupina apod.; C_{1-3} alkylová skupina jako skupina nebo část skupiny je přímý a rozvětvený nasycený uhlovodíkový zbytek obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová skupina a propylová skupina; C_{4-10} alkylová skupina je přímý a rozvětvený nasycený uhlovodíkový zbytek definovaný výše a obsahující 4 až 10 atomů uhlíku. Termín C_{1-6} alkyloxyskupina je přímý nebo rozvětvený na-

sycený uhlovodíkový zbytek, jako je methoxyskupina, ethoxyskupina, propyloxyskupina, butyloxyskupina, pentyloxyskupina, hexyloxyskupina, 1-methylethyloxyskupina, 2-methylpropyloxyskupina, 2-methylbutyloxyskupina apod.; C_{3-6} cykloalkyloxyskupina je generická skupina jako cyklopropyloxyskupina, cyklobutyloxyskupina, cyklopentyloxyskupina a cyklohexyloxyskupina.

Výše uvedený symbol (=O) znamená, když je připojen k atomu uhlíku, karbonylovou skupinu atom, když je připojen k atomu síry, sulfoxidovou skupinu, a když je dvakrát připojen k atomu síry, znamená sulfonylovou skupinu.

Pokud se libovolná proměnná (např. arylová skupina, skupina R^3 , R^4 ve vzorci (I-A) apod.) vyskytuje v libovolné složce víc než jednou, je každá definice nezávislá.

Čára vedoucí od substituentu do středu kruhu znamená, že vazby může být k libovolnému vhodnému atomu kruhu. Například u sloučeniny vzorce (I-A) může být zbytek R^4 připojen k libovolnému dostupnému atomu uhlíku fenylové skupiny nebo pyridylové skupiny.

Adiční soli jsou terapeuticky aktivní adiční soli, které jsou schopné tvořit sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) s vhodnými kyselinami, jako jsou například anorganické kyseliny jako jsou halogenvodíkové kyseliny například chlorovodíková nebo bromovodíková kyselina; sírová; dusičná; fosforečná apod. kyseliny; nebo organické kyseliny jako je například octová, propanová, hydroxyoctová, mléčná, pyrohroznová, šťavelová, malonová, jantarová, maleinová, fumarová, jablečná, vinná, citrónová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, p-toluen-sulfonová, cyklamová, salicylová, p-aminosalicylový, pamoová apod. kyseliny.

Výše uvedené farmaceuticky přijatelné adiční soli mohou také obsahovat terapeuticky aktivní netoxické báze, zejména kovové nebo aminové adiční soli, které mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu tvořit. Uvedené soli lze snadno získat reakcí sloučenin podle předkládaného vynálezu obsahujících kyselé atomy vodíku s vhodnými organickými a anorganickými bázemi, jako jsou například amonné soli, soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin např. lithia, sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku apod., soli s organickými bázemi např. benzathin, N-methyl-D-glukamin, hydrabamin, a soli s aminokyselinami, jako je například arginin, lysin apod. A obráceně lze uvedené soli převést reakcí s vhodnou bází nebo kyselinou na volné kyselé nebo bázecké formy.

Termín adiční soli rovněž zahrnuje hydráty a adiční formy s rozpouštědly, které mohou sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) tvořit. Příklady takových forem jsou např. hydráty, alkoholáty apod.

Termín stereochemicky izomerní formy sloučenin vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) zahrnuje všechny možné sloučeniny obsahující stejné atomy a vazby, ale různé trojrozměrné struktury, které nejsou vzájemně zaměnitelné, které mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu tvořit. Pokud není uvedeno jinak, označují chemické názvy sloučenin směsi všech možných stereochemicky izomerních forem, které mohou uvedené sloučeniny tvořit. Uvedené směsi mohou obsahovat všechny diastereomery a/nebo enantiomery základní struktury uvedených sloučenin. vynález zahrnuje všechny stereochemicky izomerní formy sloučenin vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) v čisté formě i ve formě jejich směsi.

Některé sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) mohou také existovat ve svých tautomerních formách. Vynález zahrnuje i tyto formy, i když nejsou ve vzorcích výše explicitně uvedeny.

Termín sloučenina vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) označuje i jejich libovolné podmnožiny, N-oxidy, farmaceuticky přijatelné adiční soli, kvartérní aminy a všechny stereoizomerní formy.

Vhodné sloučeniny (I-A) jsou ty, kde Y je skupina CR^5 nebo atom dusíku; A je skupina CH, skupina CR^4 nebo atom dusíku; n je 0, 1, 2, 3 nebo 4; Q je skupina $-NR^1R^2$; R^1 a R^2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxyskupina, C_{1-12} alkylová skupina, C_{1-12} alkyloxyskupina, C_{1-12} alkylkarbonylová skupina, C_{1-12} alkyloxykarbonylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)aminokarbonylová skupina, kde každá z výše uvedených C_{1-12} alkylových skupin může být popřípadě individuálně substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, karboxylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, iminoskupina, aminokarbonylová skupina, aminokarbonylaminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, arylová skupina a skupina Het; nebo R^1 a R^2 spolu dohromady mohou tvořit pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, azidoskupinu nebo mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)amino C_{1-4} alkylidenovou skupinu; R^3 je atom vodíku, arylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná C_{1-6} alkyloxykarbonylovou skupinou; každý R^4 je nezávisle hydroxyskupina, atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, trihalo-

genmethylová skupina, trihalogenmethyloxyskupina; R^5 je atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina; L je skupina $-X^1-R^6$ nebo skupina $-X^2-Alk-R^7$, kde R^6 a R^7 jsou každý nezávisle fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluormethylová skupina, X^1 a X^2 jsou každý nezávisle skupina $-NR^3-$, skupina $-NH-NH-$, skupina $-N=N-$, skupina $-O-$, skupina $-S-$, skupina $-S(=O)-$ nebo skupina $-S(=O)_2$, a Alk je C_{1-4} alkandiylová skupina; arylová skupina je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluormethylová skupina; Het je alifatický nebo aromatický heterocyklický zbytek; uvedený alifatický heterocyklický zbytek je vybrán ze skupiny, kterou tvoří pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, homopiperidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydrothienylová skupina, kde každá uvedená alifatická heterocyklická skupina může být popřípadě substituovaná oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zbytek je vybrán ze skupiny, kterou tvoří pyrrolylová skupina, furanylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický heterocyklický zbytek může být popřípadě substituovaný hydroxyskupinou.

Nejvýhodnější sloučeniny vzorce (I-A) jsou:

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril (*1.B1; sloučenina 1);

6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl-N2-(4-fluorfenyl)-2,4-pyrimidindi-amin (*1.B1; sloučenina 2);

4-[[4-[(2,4-dichlorfenyl)methyl]-6-[(4-hydroxybutyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B2; sloučenina 3);

4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B1; sloučenina 4);

N-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-4-pyrimidinyl]acetamid (*1.B7; sloučenina 5);

N-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-4-pyrimidinyl]butanamid (*1.B7; sloučenina 6);

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

4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-6-[(2-hydroxy-2-fenylethyl)-amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B2; sloučenina 8);

4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-6-[[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B2; sloučenina 9);

monohydrochlorid 4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-6-[[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitrilu (*1.B2; sloučenina 10);

4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-6-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B2; sloučenina 11);

4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-6-(hydroxyamino)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B4; sloučenina 12);

4-[[4-[(2-kyanoethyl)amino]-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B3; sloučenina 13);

4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-6-[[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B3; sloučenina 14);

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl-5-methyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B1; sloučenina 15);

N2-(4-bromfenyl)-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-5-methyl-2,4-pyrimidindiamin (*1.B1; sloučenina 16);

4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B8a; sloučenina 17);

4-[[2-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9a; sloučenina 18);

4-[[4-[(2,6-dimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9a; sloučenina 19);

- 4-[[4-(2,4,6-trimethylfenoxy)-2-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B10; sloučenina 20);
- 4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)thio]-2-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B10; sloučenina 21);
- 4-[[4-[(2,6-dibrom-4-(1-methylethyl)fenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9a; sloučenina 22);
- 4-[[4-[(2,6-dichlor-4-(trifluormethyl)fenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; sloučenina 23);
- 4-[[4-[(2,4-dichlor-6-methylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9a; sloučenina 24);
- 4-[[2-[(4-kyanafenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimethylbenzonitril (*1.B8a nebo *1.B8b; sloučenina 25);
- 4-[[4-[(2,4-dibrom-6-fluorfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; sloučenina 26);
- 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl-5-methyl-2-pyrimidinyl]amino]benzenacetnitril (*1.B1; sloučenina 27);
- 4-[[4-[methyl(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B9c; sloučenina 28);
- 4-[[4-[(2,4,6-trichlorfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; sloučenina 29);
- 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)thiol-2-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B 10; sloučenina 30);
- 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B1; sloučenina 31);
- 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B1; sloučenina 32);
- 4-[[2-amino-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B1; sloučenina 33);
- 4-[[4-(2-brom-4-chlor-6-methylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B10; sloučenina 34);
- 4-[[4-[(4-chlor-2,6-dimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; sloučenina 35);
- 3,5-dichlor-4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B9a; sloučenina 36);
- 4-[[4-[(2,6-dichlor-4-(trifluormethoxy)fenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; sloučenina 37);
- 4-[[4-[(2,4-dibrom-3,6-dichlorfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (1.B9c; sloučenina 38);

- 4-[[4-[(2,6-dibrom-4-propylfenylamino)]1-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril (*1.B9c; sloučenina 39);
- 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzamid (*1.B11; sloučenina 40);
- 4-[[4-[(4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitril (*1.B9a; sloučenina 41);
- 4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]oxy]-3,5-dimethylbenzonitril (*1.B10; sloučenina 42);
- 4-[[4-[(4-chlor-2,6-dimethylfenyl)amino]-5-methyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; sloučenina 43);
- 4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-5-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimethylbenzonitril (*1.B9b; sloučenina 44);
- 4-[[4-[[4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylfenyl]amino]-5-methyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; sloučenina 45);
- 4-[[4-[(4-brom-2,6-dimethylfenyl)amino]-5-methyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; sloučenina 46);
- 4-[[5-methyl-4-[(2,4,6-trimethylfenyl)thiol-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9c; sloučenina 47);
- 4-[[4-[(2,6-dibrom-4-propylfenyl)amino]-5-methyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9a; sloučenina 48);
- 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzamid, N3-oxid (*1.B12; sloučenina 49);
- N2-(4-chlorfenyl)-N4-(2,4,6-trimethylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin (*1.B8a; sloučenina 50);
- 4-[[4-[[2,6-dibrom-4-(1-methylethyl)fenyl]amino]-5-methyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (*1.B9a; sloučenina 51);
- 4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-5-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimethylbenfonitril (*1.B9b; sloučenina 52);
- 4-([4-[(fenylmethyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (sloučenina 53);
- 4-[[4-amino-6-(2,6-dimethylfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril (*1.B15; sloučenina 54);
- 4-[[4-amino-6-[(2-chlor-6-methylfenyl)amino]1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13a; sloučenina 55);
- 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13a nebo *1.B13b; sloučenina 56);
- 4-[[4-(hydroxyamino)-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B14; sloučenina 57);

- 4-[[4-amino-6-[(2-ethyl-6-methylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13b; sloučenina 58);
- 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlorfenyl)thio]-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B13b; sloučenina 59);
- 4-[[4-(hydroxyamino)-6-[(2,4,6-trichlorfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B14, sloučenina 60);
- 4-[[4-amino-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B13b, sloučenina 61);
- 4-[[4-(hydroxyamino)-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B14; sloučenina 62);
- 4-[[4-amino-6-[(2,4-dichlor-6-methylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B13b; sloučenina 63);
- 4-[[4-[(2,4-dichlor-6-methylfenyl)amino]-6-(hydroxyamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B14; sloučenina 64);
- trifluoracetát 4-[[4-(hydroxyamino)-6-(2,4,6-trichlorfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (1:1) (*1.B14; sloučenina 65);
- 4-[[4-(4-acetyl-2,6-dimethylfenoxy)-6-amino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B16; sloučenina 66);
- 4-[[4-amino-6-(2,4,6-tribromfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B17; sloučenina 67);
- 4-[[4-amino-6-(4-nitro-2,6-dimethylfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B17; sloučenina 68);
- 4-[[4-amino-6-(2,6-dibrom-4-methylfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B17; sloučenina 69);
- 4-[[4-amino-6-(4-formyl-2,6-dimethylfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B17; sloučenina 70);
- 4-[[4-amino-6-[(2,4-dichlorfenyl)thiol-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitril (*1.B17; sloučenina 71);
- 4-[[4-((5-acetyl-2,3-dihydro-7-methyl-1H-inden-4-yl)oxy)-6-amino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B20; sloučenina 72);
- 4-[[4-amino-6-[(4-brom-2-chlor-6-methylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B20; sloučenina 73);
- 4-[[4-amino-6-[(2-chlor-4,6-dimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B20; sloučenina 74);
- 4-[[4-amino-6-[[2,4-dichlor-6-(trifluormethyl)fenyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (1.B13; sloučenina 75);
- 4-[[4-amino-6-[methyl(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B18; sloučenina 76);

4-[[4-amino-6-[(2,6-dibrom-4-methylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (*1.B1b; sloučenina 77);

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

a jejich N-oxidy, farmaceuticky přijatelné adiční soli a stereochemicky izomerní formy (* označuje číslo příkladu přípravy z experimentální části, podle kterého se připraví sloučenina vzorce (I-A)).

Vhodné sloučeniny vzorce (I-B) jsou ty, kde platí jedno nebo několik následujících omezení:

- i) $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ je zbytek vzorce (b-1);
- ii) q je 0;
- iii) R^{2a} je kyanoskupina nebo skupina $-C(=O)NH_2$, vhodně je R^{2a} kyanoskupina;
- iv) Y je kyanoskupina, skupina $-C(=O)NH_2$ nebo atom halogenu, vhodně atom halogenu;
- v) Q je atom vodíku nebo skupina $-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 jsou vhodně atomy vodíku;
- vi) L je skupina $-X-R^3$, kde X je vhodně skupina NR^1 , atom kyslíku nebo síry, nejvýhodněji je X skupina NH a R^3 je fenylová skupina vhodně substituovaná C_{1-6} alkylovou skupinou, atomem halogenu a kyanoskupinou.

Další zajímavou skupinou sloučenin vzorce (I-B) jsou ty, kde L je skupina $-X-R^3$, kde R^3 je 2,4,6-trisubstituovaná fenylová skupina, každý substituent je nezávisle vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom chloru, bromu, fluoru, kyanoskupina nebo C_{1-4} alkylová skupina.

Dále jsou zajímavé ty sloučeniny vzorce (I-B), kde Y je atom chloru nebo bromu a Q je atom vodíku nebo aminoskupina.

Vhodné jsou sloučeniny vzorce (I-B), kde je v poloze 2 pyrimidinového kruhu 4-kyanoanilinoskupina.

Výhodné jsou sloučeniny vzorce (I-B), kde je v poloze 2 pyrimidinového kruhu 4-kyanoanilinoskupina, L je skupina $-X-R^3$, kde R^3 je 2,4,6-trisubstituovaná fenylová skupina, Y je atom halogenu a Q je atom vodíku nebo skupina NH_2 .

Nejvýhodnější jsou následující sloučeniny vzorce (I-B):

- 4-[[4-amino-5-chlor-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
- 4-[[5-chlor-4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitril;
- 4-[[5-brom-4-(4-kyano-2,6-dimethylfenyloxy)-2-pyrimidinylamino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-5-chlor-6-[(4-kyano-2,6-dimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
- 4-[[5-brom-6-[(4-kyano-2,6-dimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
- 4-[[4-amino-5-chlor-6-(4-kyano-2,6-dimethylfenyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril; a
- 4-[[4-amino-5-brom-6-(4-kyano-2,6-dimethylfenyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

jejich N-oxidy, farmaceuticky přijatelné adiční soli, kvartérní aminy a stereochemicky izomerní formy.

Zajímavou skupinou sloučenin vzorce (I-C) jsou ty, kde je splněna jedna nebo několik následujících podmínek:

- (i) n je 1;
- (ii) skupina $-a^1-a^2-a^3-a^4-$ je dvojvazný zbytek vzorce (a-1);
- (iii) R^1 je atom vodíku nebo alkylová skupina;
- (iv) R^2 je kyanoskupina; aminokarbonylová skupina; mono- nebo di(methyl)aminokarbonylová skupina; C_{1-6} alkylová skupina substituovaná kyanoskupinou, aminokarbonylovou skupinou nebo mo-

no- nebo di(methyl)aminokarbonylovou skupinou; a konkrétněji R^2 je v poloze 4 vzhledem ke skupině $-NR^1-$;

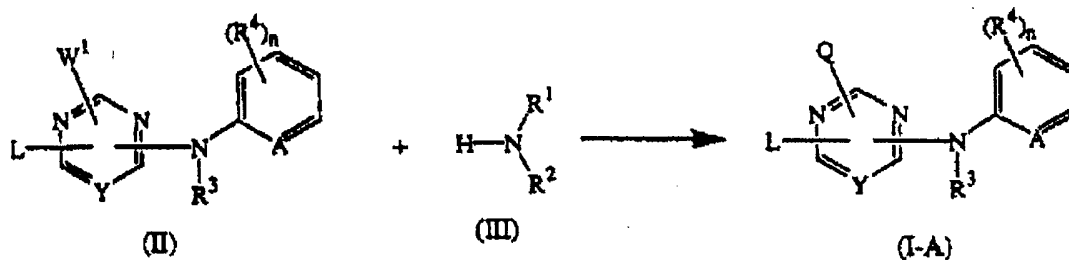
v) L je skupina $-X-R^3$, kde X je vhodně skupina $-NR^1-$, skupina $-O-$ nebo skupina $-S-$, nejvýhodněji je X skupina $-NH-$, a R^3 je fenylová skupina vhodně substituovaná C_{1-6} alkylovou skupinou, atomem halogenu nebo kyanoskupinou.

Výhodné sloučeniny vzorce (I-C) jsou ty, kde L je skupina $-X-R^3$, kde R^3 je disubstituovaná fenylová skupina nebo a tri-substituovaná fenylová skupina a každý substituent je nezávisle vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom chloru, bromu, fluoru, kyanoskupina nebo C_{1-4} alkylová skupina.

Nejvýhodnější sloučenina vzorce (I-C) je 4-[(4-((2,4,6-trimethylfenyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzonitril.

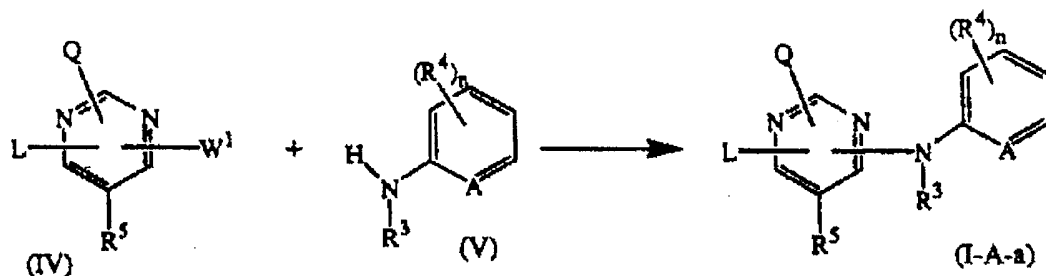
Sloučeniny vzorce (I-A) lze připravit postupy, které jsou v této oblasti techniky známé.

Sloučeniny vzorce (I-A) lze obecně připravit reakcí meziproductu vzorce (II), kde W^1 je vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu, s aminosloučeninou vzorce (III) v reakčním inertním rozpouštědle, jako je například 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 2-propanol, N-methylpyrrolidinon apod., popřípadě v přítomnosti vhodné báze jako je například hydroxid sodný, hydrid sodný, triethylamin nebo N,N-diisopropylethylamin apod.

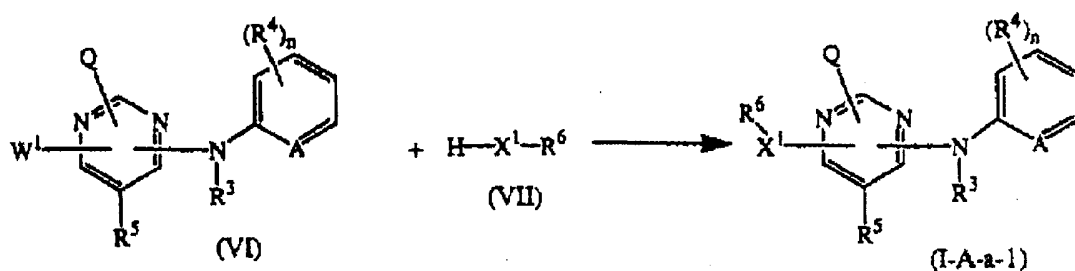


V případě, že Q je skupina NR^1R^2 a R^2 obsahuje hydroxyskupinu, může být vhodné výše uvedenou reakci vhodné provést s chráněnou formou meziprojektu (III), přičemž hydroxyskupina nese vhodnou chránicí skupinu P, například benzylovou skupinu. Chránicí skupina se následně odstraní známým způsobem, jako je například reakce s BBr_3 v dichlormethanu v atmosféře dusíku.

Sloučeniny vzorce (I-A), kde Y je skupina CR^5 tj. sloučeniny vzorce (I-A-a), lze také připravit reakcí meziprojektu vzorce (IV), kde W^1 vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu, s aminosloučeninou vzorce (V), popřípadě v rozpouštědle, jako je například voda, 2-propanol, diethylether, 1-methyl-2-pyrrolidinon apod., a popřípadě v přítomnosti kyseliny jako je například 1N chlorovodíková kyselina v diethyletheru. Reakci může být vhodné provádět v inertní atmosféře, jako je například argon nebo dusík zbavený kyslíku.



Sloučeniny vzorce (I-A-a), kde L je skupina $-\text{X}^1-\text{R}^6$ tj. sloučeniny vzorce (I-A-a-1), lze také lze také připravit reakcí meziprojektu vzorce (VI) s meziprojektem vzorce (VII) ve vhodném rozpouštědle, jako je například 1,4-dioxan.



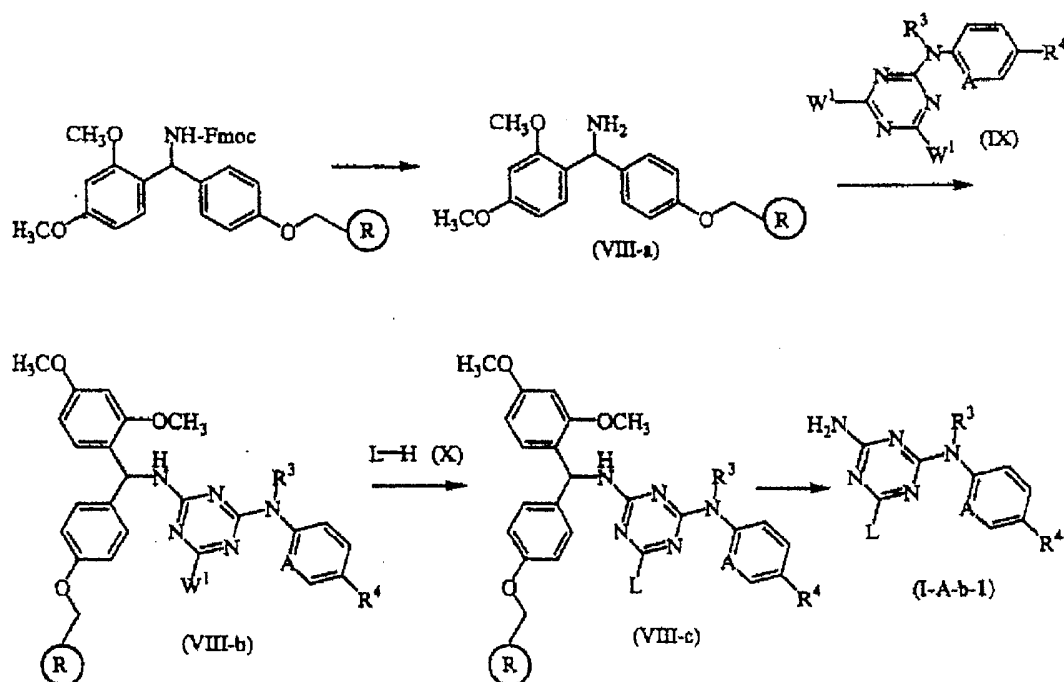
Podle povahy X^1 lze použít pro urychlení reakce vhodnou bázi nebo kyselinu. Například v případě, že X^1 je skupina $-O-$, lze použít jako vhodnou bázi hydrid sodný; nebo v případě, že X^1 je skupina $-NR^3-$, lze použít jako vhodnou kyselinu chlorovodíkovou.

Sloučeniny vzorce (I-A), kde Y je atom dusíku, tj. sloučeniny vzorce (I-A-b), lze také vhodně připravit za použití techniky syntézy na pevné fázi. Syntéza na pevné fázi obecně zahrnuje reakci meziprojektu s polymerním nosičem. S meziprojektem zakotveným na polymerním nosiči lze pak provést řadu syntetických kroků. Po každém kroku se nečistoty odstraní filtrací a promytím pryskyřice různými rozpouštědly. Po každém kroku lze pryskyřici rozdělit a každou část nechat reagovat v dalším kroku s jinými meziprojekty, což umožňuje syntézu velkého množství sloučenin. Po posledním kroku postupu se nechá pryskyřice reagovat s činidlem, které ji odštěpí od vzorku.

Vhodný polymerní nosič je například amidová pryskyřice Rink (od firmy Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, Kalifornie).

Sloučeniny vzorce (I-A-b), kde n je číslo 1 a substituent R^4 je v meta poloze skupiny A a skupina NR^1R^2 je skupina NH_2 , tj. sloučeniny vzorce (I-A-b-1), se například připraví postupem podle schématu 1.

Schéma 1



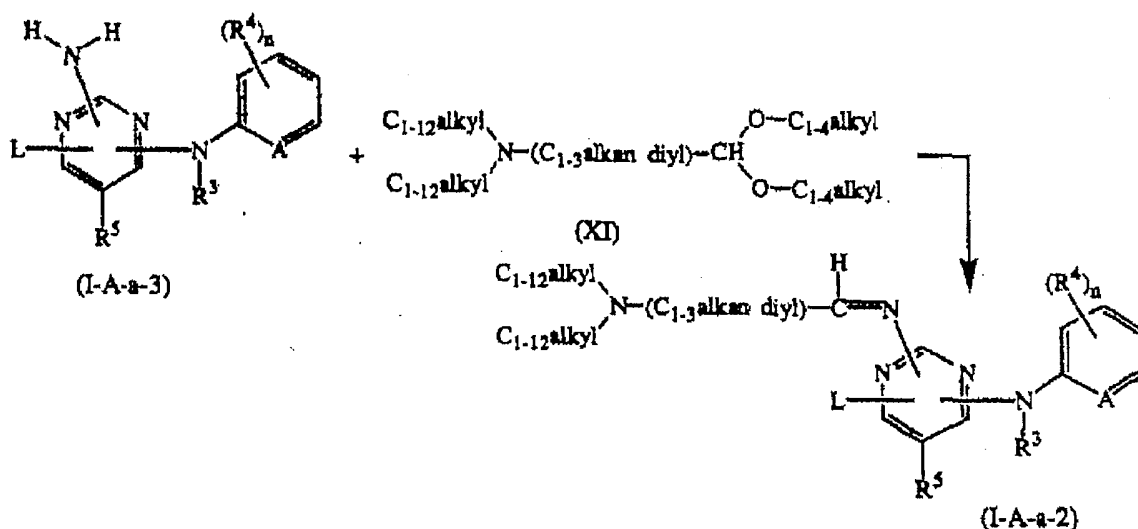
Ve schématu 1 reaguje amidová pryskyřice Rink ve vhodném rozpouštědle, jako je například N,N-dimethylformamid v přítomnosti piperidinu za získání primárního aminu vzorce (VIII-a), který pak může dále reagovat s meziproduktem vzorce (IX), kde W¹ je vhodná odstupující skupina jako je například atom halogenu v přítomnosti přítomnosti báze, jako je například N,N-diisopropylethylamin, ve vhodném rozpouštědle, jako je například dimethylsulfoxid. Nečistoty lze odstranit mnohonásobným promytím různými rozpouštědly, jako je například N,N-dimethylformamid, dichlormethan, dimethylsulfoxid apod. Výsledný na polymeru zakotvený meziprodukt vzorce (VIII-b) pak reaguje s látkou L-H (X). Tuto transformaci lze podpořit triflátem stříbrným, hexamethyldisilazidem sodným nebo uhličitánem cesným. Pryskyřice nakonec reaguje se štěpícím činidlem, jako je například trifluoroctová kyselina v tetrahydrofuranu, což poskytne sloučeninu vzorce (I-A-b-1).

Při této i následujících přípravách lze reakční produkty izolovat z reakční směsi a v případě potřeby dále čistit způsoby, které jsou obecně známé, jako je například extrakce, krystalizace, destilace, triturace a chromatografie.

Sloučeniny vzorce (I-A) lze dále připravit vzájemným převedením různých sloučenin vzorce (I-A) známými reakcemi pro transformaci funkčních skupin.

sloučeniny vzorce (I-A) lze převést na odpovídající N-oxidy známými postupy pro konverzi trojvazného dusíku na N-oxidovou formu. Uvedenou N-oxidační reakci lze obecně provést reakcí výchozí látky vzorce (I-A) s vhodným organickým nebo anorganickým peroxidem. Vhodné anorganické peroxidy jsou například peroxid vodíku, peroxidy alkalických kovů nebo kovů alklických zemin např. peroxid sodný, peroxid draselný; vhodné organické peroxidy jsou peroxykyseliny, jako je například peroxobenzoová kyselina nebo halogenem substituované peroxobenzoové kyseliny např. 3-chlorperoxobenzoová kyselina, peroxoalkanové kyseliny např. peroxoctová kyselina, alkylhydroperoxidy např. t-butylhydroperoxid. Vhodná rozpouštědla jsou například voda, nižší alkoholy, např. ethanol apod., uhlovodíky např. toluen, ketony, např. 2-butanon, halogenované uhlovodíky např. dichlormethan a jejich směsi.

Například sloučeniny vzorce (I-A-a), kde Q je skupina NR^1R^2 a R^1 a R^2 dohromady tvoří mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)amino C_{1-4} alkylidenovou skupinu, tj. sloučeniny vzorce (I-A-a-2), lze připravit reakcí sloučeniny vzorce (I-A-a), kde R^1 a R^2 jsou atomy vodíku, tj. sloučeniny vzorce (I-A-a-3), s meziproduktem vzorce (XI) nebo jeho funkčním derivátem.



Sloučeniny vzorce (I-A-a), kde Q je skupina NR¹R² a R¹ a R² jsou atomy vodíku mohou také dále reagovat s acylhalogenidem nebo alkylchlorformiátem v inertním rozpouštědle, jako je například dichlormethane, v přítomnosti vhodné báze, jako je například pyridin, za vzniku odpovídajícího amidu respektive karbamátu.

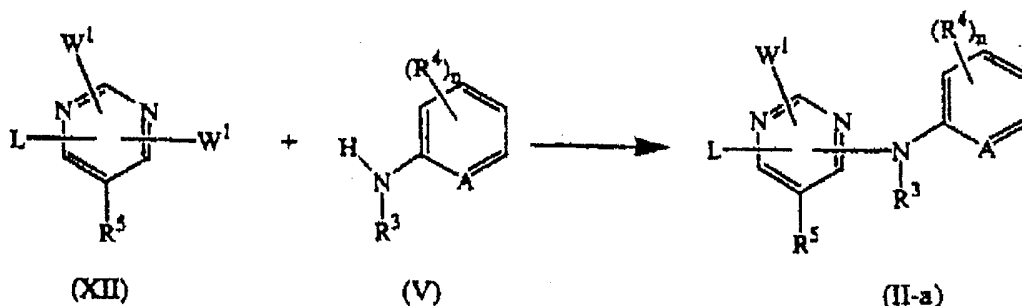
Některé sloučeniny vzorce (I-A) a některé meziprodukty podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat asymetrické atomy uhlíku. Stereochemicky čisté izomery uvedených sloučenin a uvedených meziproduktů lze získat známými postupy. Například diastereoizomery lze dělit fyzikálními metodami, jako je selektivní krystalizace nebo chromatograficky např. protiproudou kapalinovou chromatografií apod. Enantiomery lze získat z racemické směsi nejdříve převedením uvedené racemické směsi vhodným štěpícím činidlem, jako je například chirální kyselina, na směs diastereomerních solí nebo sloučenin; a pak uvedenou směs diastereomerních solí nebo sloučenin fyzikálně dělit například selektivní krystalizací nebo chromatograficky např. kapalinovou chromatografií apod.; a nakonec převést uvedenou oddělenou diastereomerní soli nebo sloučeniny na odpovídající enantiomery. Čisté stereochemické izomery lze také získat ze stereochemicky

čistých meziproductů a výchozích látek za předpokladu, že prováděné reakce probíhají stereospecificky.

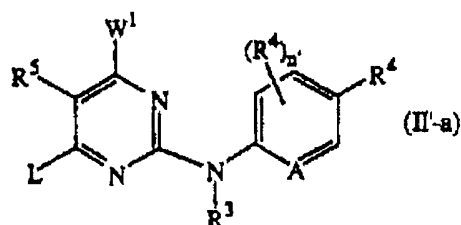
Alternativním způsobem separace enantiomerních forem sloučeniny vzorce (I-A) a meziproductů je kapalinová chromatografie na chirální fázi.

Některé meziproducty a výchozí látky jsou známé sloučeniny a mohou být komerčně dostupné nebo je lze připravit známými postupy.

Meziproducty vzorce (II), kde Y je skupina CR^5 , tj. meziproducty vzorce (II-a), lze připravit reakcí meziproductu vzorce (XII) s meziproductem vzorce (V) analogicky jako při přípravě sloučeniny vzorce (I-a).



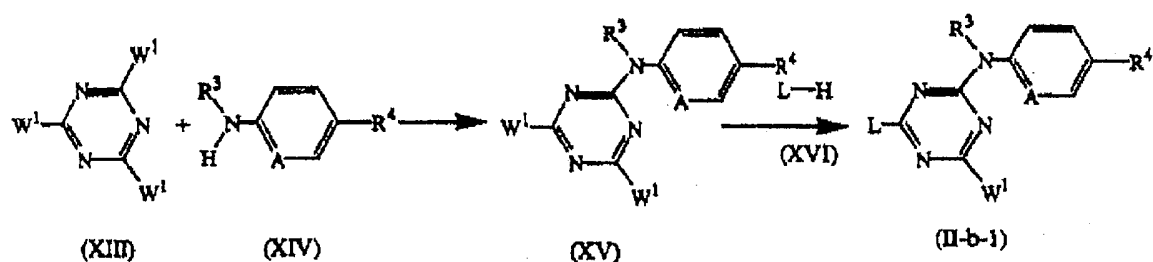
Podskupinou meziproductů vzorce (II-a) jsou sloučeniny (II'-a)



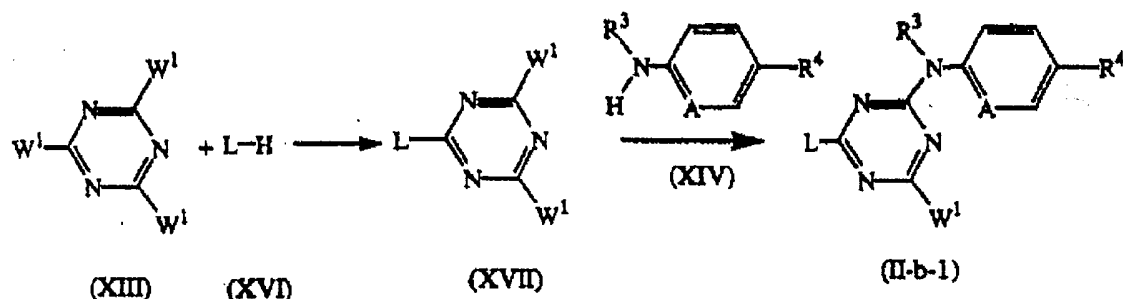
kde n' je číslo 0, 1, 2 nebo 3.

Výhodné meziproducty vzorce (II'-a) jsou ty, kde W^1 je atom halogenu, výhodněji atom chloru.

Meziprodukty vzorce (II), kde Y je atom dusíku, R^4 je v poloze para NR^3 a n je číslo 1, tj. sloučeniny vzorce (II-b-1), lze připravit reakcí meziproduktu vzorce (XIII), kde W^1 je vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu, s aminem vzorce (XIV) v inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan apod., v přítomnosti vhodné báze, jako je například triethylamin; a následně reakcí získaného produktu meziproduktu vzorce (XV) s meziproduktem vzorce (XVI) v inertním rozpouštědle, jako je například acetonitril, 1,4-dioxan apod., v přítomnosti báze jako je například uhličitan draselný, hydrid sodný, N,N-diisopropylethylamin apod.



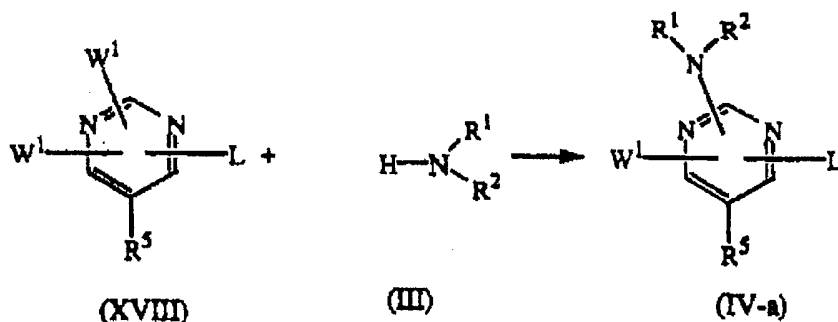
Pořadí výše uvedených reakcí může být i obrácené tj. nejdříve může reagovat meziprodukt vzorce (XIII) s meziproduktem vzorce (XVI), a pak může reagovat výsledný meziprodukt vzorce (XVII) dále s aminem (XIV); tím vznikne meziprodukt vzorce (II-b-1).



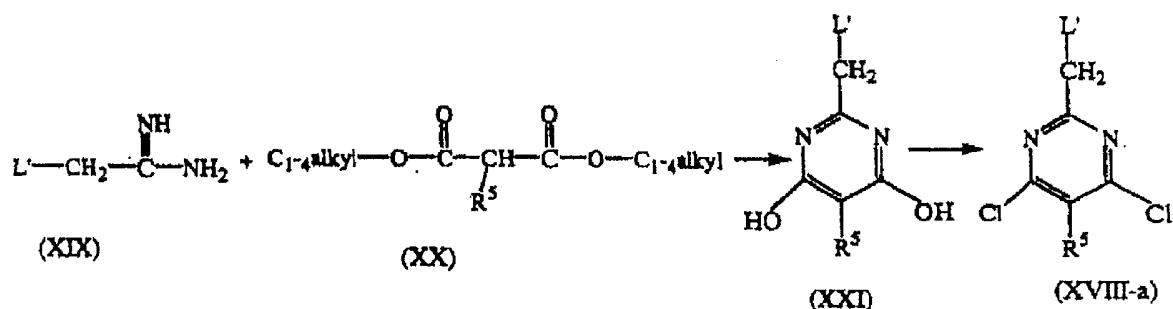
Vhodné meziprodukty vzorce (II-b-1) jsou ty, kde R^4 je kyano-skupina, aminoskupina, karbonylová skupina, nitroskupina nebo trifluormethylová skupina, R^3 je atom vodíku, A je skupina CH,

W^1 je atom halogenu, jako je chlor a brom, a L je definována u sloučenin vzorce (I), s předpokladem, že R^6 není p-kyanofenylová skupina, p-nitrofenylová skupina, p-methoxyfenylová skupina a p-aminokarbonylfenylová skupina, a R^7 není 2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]aminoskupina; výhodnější R^3 a A a W^1 jsou definovány výše, R^4 je kyanoskupina a L je skupina $-X^1-R^6$ nebo $X^2-Alk-R^7$; kde R^6 a R^7 jsou každý nezávisle indanylová skupina, indolylová skupina nebo fenylová skupina; každá uvedená indanylová skupina, indolylová skupina nebo fenylová skupina může být substituována dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluormethylová skupina.

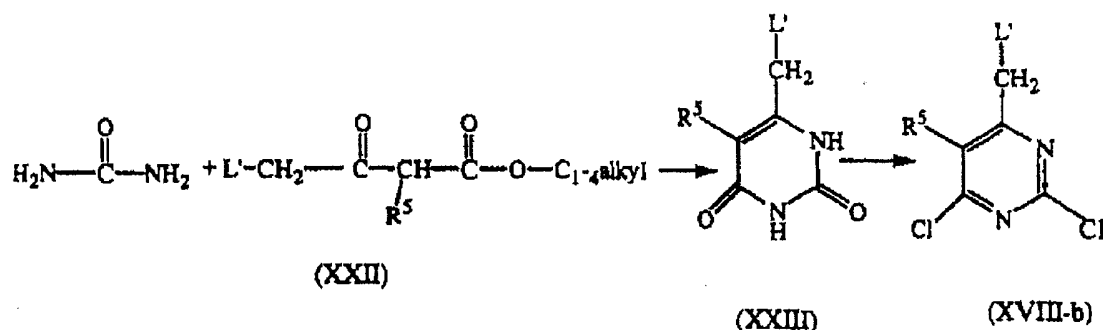
Meziprodukty vzorce (IV), kde Q je skupina NR^1R^2 tj. meziprodukty vzorce (IV-a), lze připravit reakcí pyrimidinového derivátu vzorce (XVIII), kde W^1 je vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu, s meziproduktem vzorce (III) v inertním rozpouštědle, jako je například 1,4-dioxan, 2-propanol apod. Při syntéze mohou vznikat různé regiospecifické izomery, které lze rozdělit za použití vhodných separačních technik, jako je například chromatografie.



Meziprodukty vzorce (XVIII), kde L je skupina $L'-CH_2$ a je připojena v poloze 2 pyrimidinového kruhu a W^1 je atom chloru tj. meziprodukty vzorce (XVIII-a), lze připravit reakcí imidamidu vzorce (XIX) s esterem propandiové kyseliny vzorce (XX) v rozpouštědle, jako je například ethanol, a v přítomnosti například sodíku, a následnou reakcí získaného meziproduktu vzorce (XXI) s vhodným činidlem, jako je například fosforylchlorid.

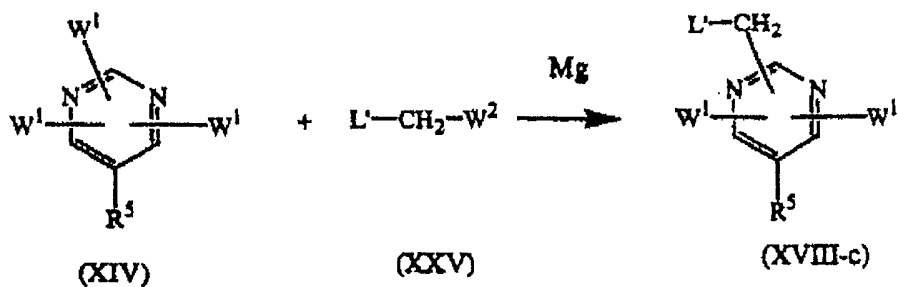


Meziprodukty vzorce (XVIII), kde L je skupina $L'-CH_2$ a a je připojena v poloze 4 nebo 6 pyrimidinového kruhu a W^1 je atom chloru tj. meziprodukty vzorce (XVIII-b), lze připravit reakcí meziproduktu vzorce (XXII) s močovinou nebo jejím funkčním derivátem v rozpouštědle, jako je například ethanol a v přítomnosti například sodíku, a následnou reakcí získaného meziproduktu vzorce (XXIII) s vhodným činidlem, jako je například fosforylchlorid.

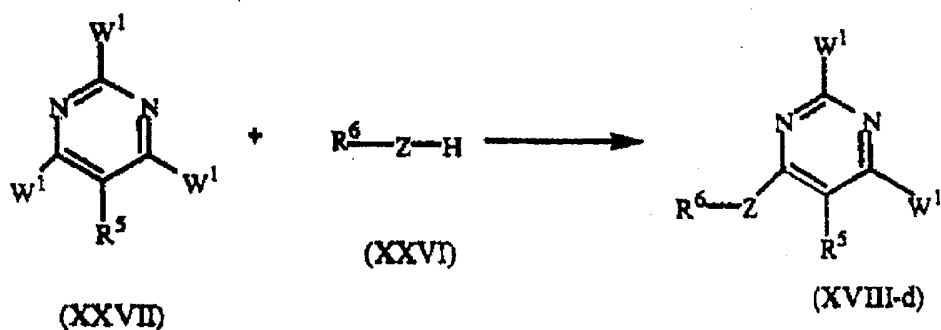


Meziprodukty vzorce (XVIII), kde L je skupina $L'-CH_2$ a je připojena v libovolném místě pyrimidinového kruhu tj. sloučeniny

vzorci (XVIII-c), lze připravit reakcí meziprojektu vzorci (XXIV), kde W^1 je vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu, s meziprojektom vzorci (XXV), kde W^2 je vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu, za podmínek Grignardovy reakce.

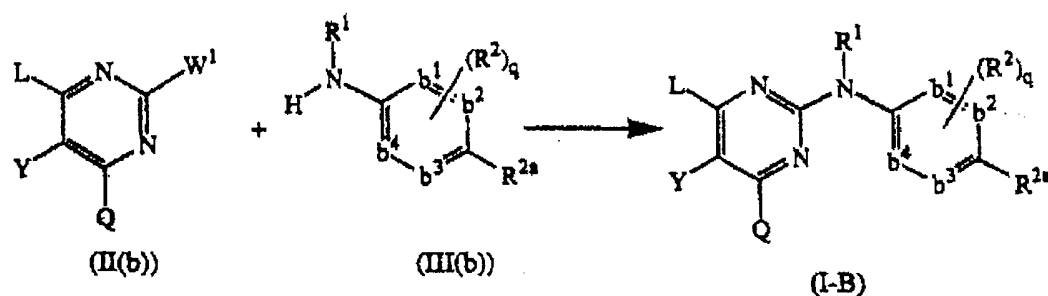


Meziprojektu vzorci (XVIII), kde L je skupina $-Z-R^6$, $-Z-$ je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$ a skupina $-Z-R^6$ je připojena v poloze 4 nebo 6 pyrimidinového kruhu, tj. meziprojektu vzorci (XVIII-d), lze připravit reakcí meziprojektu vzorci (XXVI) s meziprojektom vzorci (XXVI), kde W^1 je vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu, v inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, a v přítomnosti a vhodné báze, jako je například hydroxid draselný nebo diisopropylethylamin nebo hydrid sodný.



Sloučeniny vzorci (I-A) a některé meziprojektu mohou mít jedno nebo několik stereogenních center v R nebo S konfiguraci.

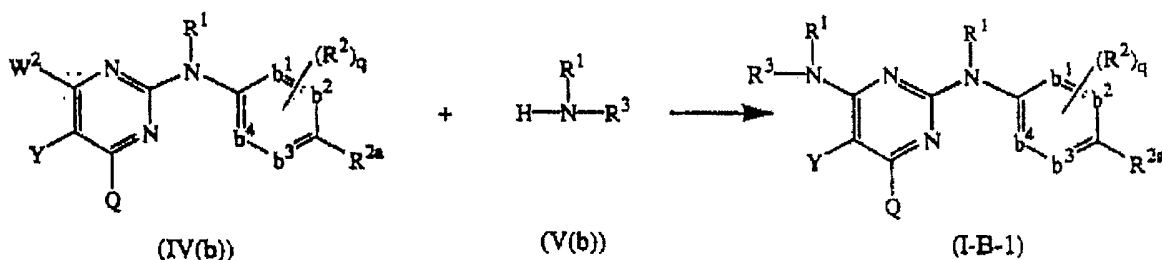
Sloučeniny vzorce (I-B) lze obecně připravit reakcí meziprodktu vzorce II(b), kde W^1 je vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu, hydroxyskupina, triflát, tosylát, thiomethylová skupina, methylsulfonylová skupina, trifluormethylsulfonylová skupina apod., s aminosloučeninou vzorce M(b) popřípadě bez rozpouštědla nebo v inertoním rozpouštědle, jako je například ethanol, 1-methyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimethylformamid, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, tetralin, sulfolan, acetonitril apod., v inertoní atmosféře, jako je například kyslíku prostý argon nebo dusík, a popřípadě v přítomnosti kyseliny, jako je například 1N chlorovodíková kyselina v diethyletheru apod. Tuto reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od 50 °C do 250 °C.



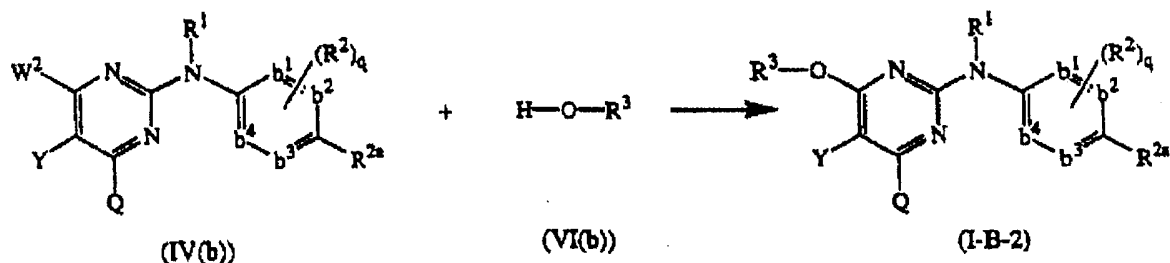
Při této a následujících přípravách lze reakční produkty izolovat z reakční směsi a v případě potřeby dále čistit způsoby, které jsou obecně známé, jako je například extrakce, krystalizace, destilace, triturace a chromatografie.

Sloučeniny vzorce (I-B), kde L je zbytek vzorce $-NR^1-R^3$, tj. sloučeniny vzorce (I-B-1), lze připravit reakcí meziprodktu vzorce IV(b), kde W^2 je vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu nebo a triflát, s meziproduktem vzorce V(b) bez rozpouštědla nebo ve vhodném rozpouštědle, jako je například ethanol, 1-methyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimethylformamid, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, tetralin, sulfo-

lan, acetonitril apod., v inertní atmosféře, jako je například kyslíku prostý argon nebo dusík, a popřípadě v přítomnosti kyseliny jako je například 1N chlorovodíková kyselina v diethyletheru. Tuto reakci lze provádět při teplotách v rozmezí od 50 °C do 250 °C.



Sloučeniny vzorce (I-B), kde L je zbytek vzorce $-\text{O}-\text{R}^3$ tj. sloučeniny vzorce (I-B-2), lze připravit reakcí meziprojektu vzorce (IV(b)), kde W^2 je vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu nebo triflát, s meziprojektu vzorce (VI(b)) ve vhodném rozpouštědle, jako je například 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid, tetralin, sulfolan apod. v inertní atmosféře, jako je například kyslíku prostý argon nebo dusík, a v přítomnosti báze, jako je například hydrid sodný, hydrid draselný, hydroxid sodný apod. Tuto reakci lze provádět při teplotách v rozmezí 50 °C až 250 °C.



Sloučeniny vzorce (I-B) lze dále připravit vzájemnou konverzí různých sloučenin vzorce (I-B) pomocí známých reakcí pro transformaci funkčních skupin.

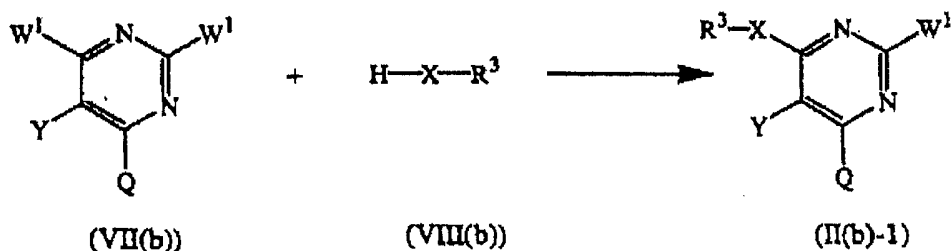
Sloučeniny vzorce (I-B) lze převést na odpovídající N-oxidy postupy uvedenými výše.

Sloučeniny vzorce (I-B), kde Q je atom halogenu, lze například převést na odpovídající sloučeniny, kde Q je skupina $-NR^4H$, za použití činidla NH_2R^4 as a reagent v inertním rozpouštědle, jako je například 1,4-dioxan apod., popřípadě v přítomnosti vhodné báze, jako je například triethylamin nebo N,N-diisopropylethylamin apod. V případě, že R^4 obsahuje hydroxyskupinu, může být vhodné provést výše uvedenou reakci za chránění skupiny NH_2R^4 , přičemž hydroxyskupina nese vhodnou chránicí skupinu P, například trialkylsilylovou skupinu, a následného odstranění chránicí skupiny známým způsobem.

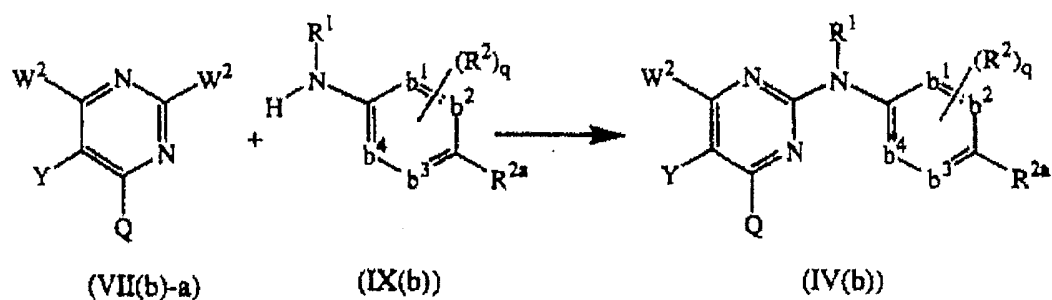
Některé sloučeniny vzorce (I-B) a některé meziprodukty podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat asymetrické atomy uhlíku. Stereochemicky čisté izomer uvedených sloučenin a uvedených meziproduktů lze získat aplikací známých technik. Diastereoizomery lze například dělit fyzikálními metodami, jako je selektivní krystalizace, nebo chromatografickými technikami, například protiproudou kapalinovou chromatografií apod. Enantiomery lze získat z racemických směsí převedením směsi pomocí vhodného štěpícího činidla, jako je například chirální kyselina, na směs diastereomerních solí nebo sloučenin; pak fyzikálním rozdělením uvedené směsi diastereomerních solí nebo sloučenin například selektivní krystalizací nebo chromatografií, např. kapalinovou chromatografií apod.; a nakonec převedením uvedených rozdělených diastereomerních solí nebo sloučenin na odpovídající enantiomery. Stereochemicky čisté formy lze také získat ze stereochemicky čistých izomerů příslušných meziproduktů a výchozích látek, ovšem za předpokladu, že prováděné reakce probíhají stereospecificky.

Alternativním způsobem dělení enantiomerních forem sloučenin vzorce (I-B) a meziproduktů je kapalinová chromatografie, zejména kapalinová chromatografie na chirální stacionární fázi.

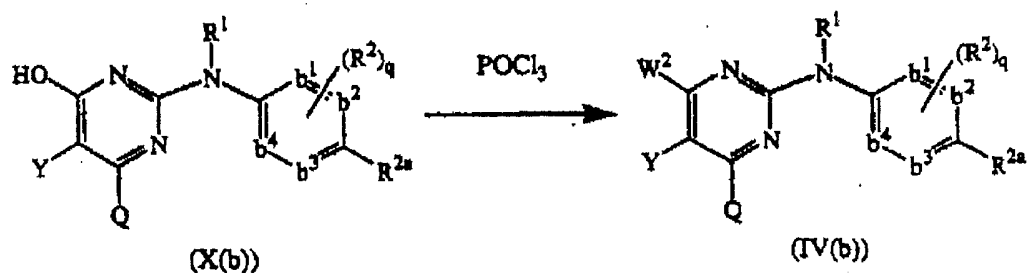
Meziprodukty a výchozí látky jsou známé sloučeniny a mohou být komerčně dostupné, nebo je lze připravit známými postupy. Meziprodukty vzorce II(b), kde L je skupina $-X-R^3$ tj. meziprodukty vzorce II(b)-1, lze připravit reakcí derivátu pyrimidinu vzorce VII(b), kde W^1 je definován výše, s látkou HX^3 (VIII(b)) ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je například 1,4-dioxan, 2-propanol apod., a v přítomnosti báze, jako je například triethylamin nebo N,N-diisopropylethylamin apod. Přitom mohou vznikat různé regiospecifické izomery, které lze rozdělit vhodnými separačními technikami, jako je například chromatografie.



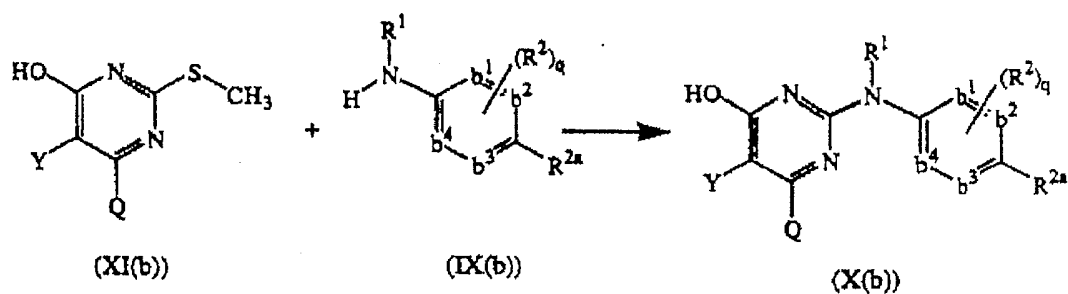
Meziprodukty vzorce IV(b) lze připravit reakcí meziproduktu vzorce VII(b)-a, kde W^2 je vhodná odstupující skupina, jako je například atom halogenu, s meziproduktem vzorce IX(b) ve vhodném rozpouštědle, jako je například 1-methyl-2-pyrrolidinon, 1,4-dioxan apod., v přítomnosti kyseliny, jako je například 1N chlorovodíková kyselina v diethyletheru. Tuto reakci lze provádět při teplotě v rozmezí 50 °C až 250 °C.



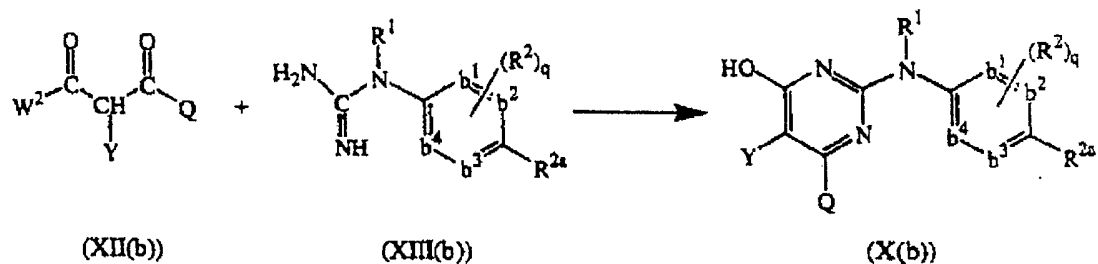
Alternativně lze meziprodukty vzorce IV(b) připravit reakcí meziproduktu vzorce X(b) s fosforoxychloridem, triflylanhydridem nebo jejich funkčními deriváty v inertní atmosféře, jako je například kyslíku prostý argon nebo dusík. Tuto reakci lze provádět při teplotách v rozmezí 20 °C až 150 °C.



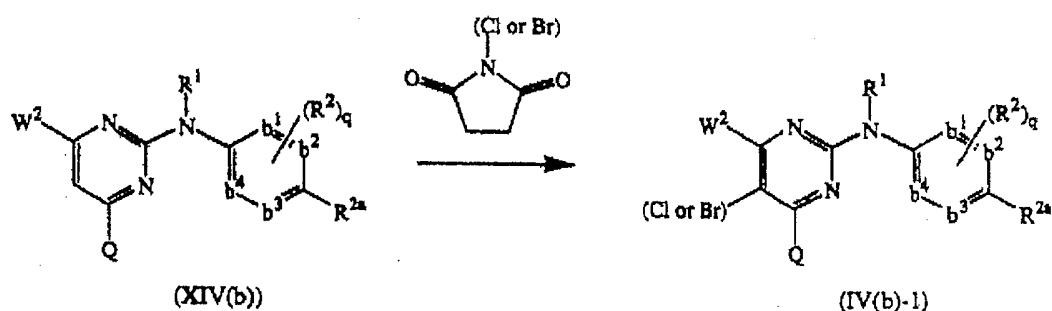
Meziprodukty vzorce X(b) lze připravit reakcí meziproduktu vzorce XI(b) nebo jeho funkčního derivátu s meziproduktem vzorce IX(b). Tuto reakci lze provést bez rozpouštědla nebo ve vhodném rozpouštědle, jako je například diglym, tetraglym apod. v inertní atmosféře, jako je například kyslíku prostý argon nebo dusík, a popřípadě v přítomnosti báze, jako je například hydrid sodný, hydrid draselný apod. Tuto reakci lze provést při teplotě v rozmezí 100 °C až 250 °C.



Meziprodukty vzorce X(b) lze také připravit reakcí meziproduktu vzorce XII(b), kde W² je vhodná odstupující skupina a Y a Q jsou definovány výše u sloučenin vzorce (I-B), s meziproduktem vzorce XIII(b) ve vhodném rozpouštědle, jako je například ethanol apod., a v přítomnosti báze, jako je například ethoxid sodný apod., v inertní atmosféře, jako je například kyslíku prostý argon nebo dusík. Reakci lze provést při teplotě v rozmezí 20 °C až 125 °C.

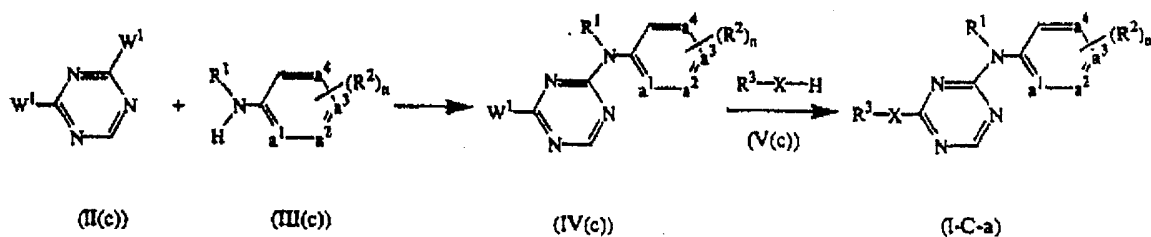


Vhodný způsob přípravy meziproduktu vzorce IV(b), kde Y je atom bromu nebo chloru tj. sloučeniny vzorce IV(b)-1, je zavedení atomu bromu nebo chloru do meziproduktu vzorce XIV(b) za použití N-bromsukcinimidu nebo N-chlorsukcinimidu v inertním rozpouštědle, jako je například chlorform, tetrachlormethan apod. Tuto reakci lze provést při teplotě v rozmezí 20 °C až 125 °C.



Látku II(b), IV(b) a VII(b) lze také konvertovat analogickým postupem ke konverzi sloučeniny vzorce (I-B), kde Q je atom halogenu na sloučeninu vzorce (I-B), kde Q je skupina -NHR^4 .

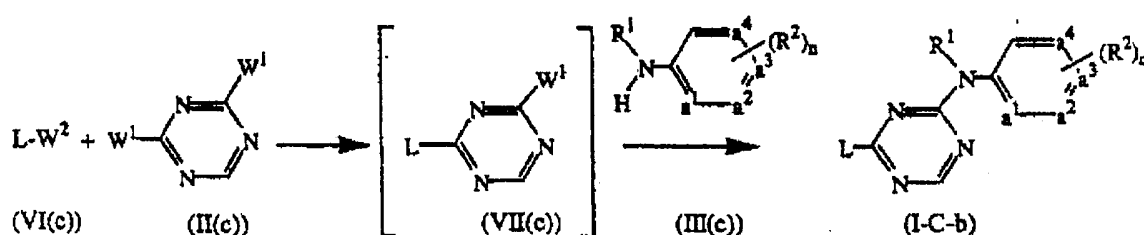
Sloučeniny vzorce (I-C), kde L je zbytek vzorce -X-R^3 tj. sloučeniny vzorce (I-C-a), lze připravit reakcí meziprojektu vzorce II(c), kde W^1 je vhodná odstupující skupina, například atom halogenu, s derivátem aminu vzorce III(c) v inertním rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu apod., v přítomnosti vhodné báze jako je triethylamin; a následnou reakcí získaného meziprojektu vzorce IV(c) s meziprojektu vzorce V(c) v inertním rozpouštědle, jako je acetonitril, 1,4-dioxan apod., v přítomnosti báze, jako je uhličitán draselný, hydrid sodný, N,N-diisopropylethylamin apod.



Pořadí výše uvedených reakcí může být také obrácené, tj. nejdříve může reagovat meziprojekt vzorce II(c) s meziprojektu vzorce V(c), a pak může výsledný meziprojekt dále reagovat s derivátem vzorce III(c) za získání sloučeniny vzorce (I-C-a).

Reakční produkty lze v případě potřeby z reakční směsi izolovat a dále čistit obecně známými postupy, jako je extrakce, krystalizace, destilace, triturace a chromatografie.

Sloučeniny vzorce (I-C), kde L je popřípadě substituovaná C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{2-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, tj. sloučeniny vzorce (I-C-b), lze získat nejdříve přípravou Grignardova činidla z meziprojektu vzorce VI(c), kde W^2 je vhodný substituent, jako je atom halogenu, například bromu, v přítomnosti hořčíku v inertním rozpouštědle, jako je diethylether, a následně reakcí uvedeného Grignardova činidla s meziprojektu vzorce II(c), kde W^1 je vhodná odstupující skupina, jako je atom halogenu např. chloru, v inertním rozpouštědle například benzenu, zaískání meziprojektu vzorce VII(c). Výše uvedenou reakci může být vhodné provádět v inertní atmosféře například argonu. Meziprojekt VII(c) lze izolovat z reakční směsi, nebo použít generovaný in situ pro reakci s meziprojektu vzorce III(c) v inertním rozpouštědle, jako je 1,4-dioxan a v přítomnosti vhodné báze, jako je diisopropylethylamin apod., čímž vznikne sloučenina vzorce (I-C-b).



Sloučeniny vzorce (I-C) lze dále připravit vzájemnou konverzí jiných sloučenin vzorce (I-C) pomocí známých reakcí pro transformaci funkčních skupin.

Sloučeniny vzorce (I-C) lze převést na odpovídající N-oxidy postupy popsány výše.

Některé výše uvedené meziprodukty jsou komerčně dostupné nebo je lze připravit známými postupy. Sloučeniny vzorce (I-C) a některé meziprodukty mohou mít ve své struktuře jedno nebo několik stereogenních center v R nebo S konfiguraci.

Sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) připravované výše uvedenými postupy lze syntetizovat jako směs stereoizomerních forem, zejména ve formě racemické směsi enantiomerů, které lze známými postupy rozdělit. Racemické sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) lze převést na odpovídající diastereomerní soli pomocí vhodných chirálních kyselin. Uvedené diastereomerní soli se následně rozdělí například selektivní nebo frakční krystalizací a čistý enantiomer se pak uvolní působením báze. Alternativním způsobem separace enantiomerních forem sloučenin vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) je kapalinová chromatografie za použití chirální stacionární fáze. Uvedené čisté stereochemicky izomerní formy lze také odvodit od odpovídajících stereochemicky čistých izomerních forem příslušných výchozích látek, ovšem za předpokladu, že reakce probíhají stereospecificky. Pokud se požaduje specifický stereoizomer, připraví se uvedená sloučenina výhodně stereospecifickým postupem přípravy. Tyto metody výhodně používají enantiomerně čisté výchozí látky.

Odborníkům v této oblasti je zřejmé, že ve výše popsáných postupech může být potřebné blokovat uvedené funkční skupiny meziproduktů přípravy sloučenin vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) chránicími skupinami.

Funkční skupiny, u kterých je žádoucí ochrana jsou například hydroxyskupina, aminoskupina a karboxylová skupina. Vhodné

chránící skupiny hydroxyskupiny jsou trialkylsilylová skupina (např. t-butyldimethylsilylová, t-butyldifenylsilylová nebo trimethylsilylová skupina), benzylová skupina a tetrahydropyranylová skupina. Vhodné chránící skupiny aminoskupin jsou t-butyloxycarbonylová skupina nebo benzyloxycarbonylová skupina. Vhodné chránící skupiny karboxylových kyselin jsou C_{1-6} alkylester nebo benzylester.

Chránění a odchránění funkčních skupin můž eprobíhat před nebo po daném reakčním kroku.

Použití chránících skupin je podrobně popsáno v knize Chránící skupiny v organické chemii, JWF McOmie, Plenum Press (1973), a Chránící skupiny v organické syntéze, 2. vydání, T. W. Green & P. G. M. Wutz, Wiley Interscience (1991).

Sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) a (I-C) a meziprodukty vzorce (II'-a) překvapivě vykazují antiretrovirové účinky, zejména proti HIV (Human Immunodeficiency Virus) (MV), což je etologický faktor AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome). Virus HIV preferenčně infikuje lidské buňky T-4 a ničí je, nebo mění jejich normální funkci, zejména koordinaci imunitního systému. Výsledkem toho je, že pacient má velmi snížený počet buněk T-4, které se navíc nechovají normálně. Proto imunitní systém není schopen boje s infekcemi a neoplasmy a HIV infikovaný jedinec umírá na případné infekce, jako je pneumonie, nebo na rakovinu. Další stavy spojené s HIV infekcí jsou trombocytopenie, roztroušená skleróza, Kaposiho sarkom a infekce centrální nervové soustavy, která se vyznačuje progresivní demyelinací, která vede k symptomům demence, jako je progresivní dysartrie, ataxie a desorientace. HIV infekce dále bývá spojována s periferní neuropatií, progresivní generalizovanou lymfadenopatií (PGL) a komplexem AIDS (ARC).

Sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) a (I-C) rovněž vykazují aktivitu proti druhu HIV-1, který získal resistanci vůči známým nenukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptasy. A rovněž vykazují minimální nebo žádnou vazebnou afinitu k lidským α -1 kyselým glykoproteinům.

Odborníci na léčení HIV jsou schopni stanovit účinnou denní dávku z výsledků následujících testů. Obecně však platí, že účinná denní dávka leží v rozmezí 0,01 mg/kg až 50 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodněji from 0,1 mg/kg až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávku může být vhodné podávat jako dva, tři, čtyři nebo několik podílů ve vhodných intervalech v průběhu dne. Uvedené podíly mohou být ve formě jednotkové dávky obsahující například 1 až 1600 mg, zejména 5 až 600 mg aktivní látky v jednotkové formě dávky, výhodněji 200 až 400 mg látky v jednotkové formě dávky nebo od 5 do 200 mg aktivní složky v jednotkové formě dávky, v závislosti na konkrétní použité sloučenině.

Přesné dávkování sloučenin podle předkládaného vynálezu závisí na konkrétní použité sloučenině vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C), konkrétním léčeném stavu, závažnosti léčeného stavu, věku, hmotnosti a celkové fyzické kondici konkrétního pacienta a komedikaci, což jsou faktory odborníkům v této oblasti dobře známé. Nvíc je zřejmé, že účinná uvedená denní dávka může být snížena nebo zvýšena v závislosti na reakci léčeného pacienta a/nebo na názoru lékaře, který předepisuje sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Účinné denní dávky uvedené výše jako rozmezí jsou proto jen vodítkem a rozsah nebo použití podle předkládaného vynálezu nemají žádným způsobem vymezovat.

Sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) lze také použít podle předkládaného vynálezu v kombinaci s jinými sloučeninami vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) nebo s jinými antiretrovirálními slou-

čeninami. Proto se předkládaný vynález také týká farmaceutických prostředků obsahujících

- (a) sloučeninu vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C),
 - (b) další sloučeninu vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) nebo další antiretrovirální sloučeninu, a
 - (c) jeden nebo několik polymerů rozpustných ve vodě,
- jako kombinovaných prostředků pro léčení HIV.

Uvedené další antiretrovirální sloučeniny mohou být známé anti-retrovirální sloučeniny, jako jsou nukleosidové inhibitory reverzní transkriptasy, např. zidovudin (3'-azido-3'-deoxythymidin, AZT), didanosin (dideoxycytidin; ddI), zalcitabin (dideoxycytidin, ddC) nebo lamivudin (3'-thia-2',3'-dideoxycytidin, 3TC) apod.; nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptasy, jako je suramin, foscarnet sodný (fosfonoformiát trisodný), nevirapin (11-cyklopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on), sustiva (efavirenz), tacrin (tetrahydroaminoacridin) apod.; sloučeniny typu TIBO (tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on a thion) např. (S)-8-chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-thion; sloučeniny typu α -APA (α -anilinofenylacetamid) např. α -[(2-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlorbenzenacetamid apod.; inhibitory TAT, např. RO-5-3335 apod.; inhibitory proteas např. indinavir, ritanovir, sachinavir apod.; inhibitory NMDA receptoru např. pentamidin; inhibitory α -glykosidas např. kastanospermin apod.; inhibitory Rnasy H např. dextran (dextransulfát) apod.; nebo imunomodulační činidla např. levamisol, thymopentin apod.

Termín „pevná disperze“ označuje směs v pevném stavu (narozdíl od kapalně nebo plynné směsi) obsahující alespoň dvě složky, přičemž jedna složka je dispergována víceméně homogenně v druhé složce nebo složkách. Pokud je uvedená disperze složek taková,

že systém je chemicky a fyzikálně homogenní, nebo tvoří jednu fázi podle definice termodynamiky, označuje se zde dále jako „pevný roztok“. Pevné roztoky jsou výhodné fyzikální systémy, protože jejich složky jsou obvykle snadno biologicky dostupné pro organismy, kterým se podávají. Tuto výhodu lze pravděpodobně vysvětlit snadností, s jakou mohou uvedené pevné roztoky tvořit kapalné roztoky, když se spojí s kapalným médiem, jako je žaludeční šťáva. Snadné rozpouštění lze alespoň částečně přisoudit faktu, že energie potřebná pro rozpouštění složek pevného roztoku je nižší, než energie potřebná pro rozpouštění krystalické nebo mikrokrytalické fáze.

Termín „pevná disperze“ také zahrnuje disperze, které jsou méně homogenní než pevné roztoky. Tyto disperze nejsou chemicky a fyzikálně homogenní, nebo obsahují víc než jednu fázi. Například termín „pevná disperze“ se také týká částic s doménami nebo malými oblastmi, kde je amorfni, mikrokrytalická nebo krytalická látka (a); nebo amorfni, mikrokrytalická nebo krytalická látka (b), nebo obě, dispergovány víceméně homogenně v druhé fázi obsahující (b) nebo (a), nebo pevný roztok obsahující (a) a (b). Uvedené domény jsou oblasti v částicích, které se jasně odlišují některými fyzikálními vlastnostmi, mají menší částice než zbytek vzorku a jsou distribuovány ve vzorku rovnoměrně nebo náhodně.

jak je uvedeno výše, obsahují částice podle předkládaného vynálezu také jeden nebo několik polymerů rozpustných ve vodě.

Polymer rozpustný ve vodě obsažený v částicích podle předkládaného vynálezu je polymer, který má viskozitu, když se rozpustí při 20 °C ve vodném roztoku o koncentraci 2 % (hmotnost/objem), 1 až 5000 mPa.s, výhodněji 1 až 700 mPa.s, nejvýhodněji 1 až

100 mPa.s. Polymer rozpustný ve vodě může být například vybrán ze skupiny, kterou tvoří

- alkylcelulosy, jako je methylcelulosa
- hydroxyalkylcelulosy, jako je hydroxymethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxybutylcelulosa
- hydroxyalkylalkylcelulosy, jako je hydroxyethylmethylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa
- karboxyalkylcelulosy, jako je karboxymethylcelulosa
- soli alkalických kovů a karboxyalkylcelulos, jako je karboxymethylcelulosa sodná
- karboxyalkylalkylcelulosy, jako je karboxymethylethylcelulosa
- estery karboxyalkylcelulos
- škroby
- pektiny, jako je karboxymethylamylopektin sodný
- derivátu chitinu, jako je chitosan
- di-, oligo- a polysacharidy, jako je trehalosa, cyklodextriny a jejich deriváty, alginová kyselina, její soli s alkalickými kovy a amoniakem, karageny, galaktomanany, tragant, agar-agar, klovatina (arabská guma), guarová guma a xanthátová guma
- polyakrylové kyseliny a jejich soli
- polymethakrylová kyselina, její soli a estery, kopolymery methakrylátu
- polyvinylalkohol
- polyalkylenoxidy, jako je polyethylenoxid a polypropylenoxid a kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu.

Výhodný polymer rozpustný ve vodě je Eudragit E[®] a hydroxypropylmethylcelulosy (HPMC).

Uvedený Eudragit E[®] (Röhm GmbH, Německo) je aminoalkylmethakrylátový kopolymer, konkrétněji kopolymer poly(butylmethakrylát, (2-dimethylaminoethyl)methakrylát, methylmethakry-

lát) (1:2:1). Tento bázeický polymethakrylát je rozpustný v žaludeční šťávě do pH 5. Výhodný je Eudragit E^{*} 100, což je Eudragit E^{*} bez rozpouštědla, v pevném stavu.

Uvedená HPMC obsahuje dostatek hydroxypropylových skupin a methoxskupin pro zajištění rozpustnosti ve vodě. Ve vodě jsou obecně rozpustné HPMC s molárním stupněm methoxysubstituce od 0,8 do 2,5 a hydroxypropylsubstituce od 0,05 do 3,0. Stupeň methoxysubstituce je průměrný počet methyletherových skupin na jednotku anhydroglukosy v molekule celulosy. Stupeň hydroxypropylsubstituce je průměrný počet molů propylenoxidu, který zreagoval s každou jednotkou anhydroglukosy v molekule celulosy. Hydroxypropylmethylcelulosa je ve Spojených státech používaný název hypromelosy (viz. Martindale, Extra Pharmacopoeia, 29. vydání, str. 1435). Ve čtyřmístném čísle „2910“ znamenají první dvě číslice přibližné procento methoxylových skupin a třetí a čtvrtá číslice znamená přibližné procento hydroxypropylových skupin; 5 mPa.s je hodnota udávající viskozitu 2% vodného roztoku při 20 °C.

Na profil uvolňování mletého extrudátu i jeho fyzikální vlastnosti má vliv molární hmotnost HPMC. Požadovaný profil uvolňování proto lze nastavit výběrem HPMC vhodné molární hmotnosti; pro rychlé uvolnění aktivní složky z částic jevhodná nízká molární hmotnost polymeru. Vysoká molární hmotnost HPMC pak umožňuje dlouhodobé uvolňování farmaceutické dávkové formy. Molární hmotnost etheru celulosy rozpustného ve vodě je obvykle vyjádřena viskozitou při 20°C vodného roztoku obsahujícího 2 % hmotnostní uvedeného polymeru. Vhodné HPMC jsou ty, které mají viskozitu od 1 do 100 mPa.s, zejména 3 až 15 mPa.s, výhodně kolem 5 mPa.s. Nejvýhodnější je komerčně dostupná HPMC 2910 mající viskozitu 5 mPa.s, protože poskytuje částice, ze kterých lze

epřipravit výborné dávkovací formy sloučenin vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C), což bude diskutováno níže v experimentální části.

Hmotnostní poměr látky (a) (tj. antivirová sloučenina) k látce (b) (tj. polymer rozpustný ve vodě) je v rozmezí is v range 1:1 až 1:899, vhodně 1:1 až 1:100, vhodněji 1:1 až 1:5. V případě poměru sloučení vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) ku HPMC 2910 5 mPa.s je uvedený poměr vhodně 1:1 až 1:3 a optimálně je 1:1,5 (nebo 2:3). Njevýhodnější hmotnostní poměr sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) k polymeru rozpustnému ve vodě může odborník v této oblasti stanovit přímými experimenty. Spodní hranice je dána praktickými důvody. V praxi je při daném množství terapeuticky účinné sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) (od 1 mg do 1000 mg na jednotku dávkové formy, vhodně 200 mg až 400 mg nebo 5 až 200 mg na jednotku dávkové formy) spodní hranice poměru dána maximálním množstvím směsi, kterou lze zpracovat do formy jedné dávky použitelné velikosti. Pokud je relativní množství polymeru rozpustného ve vodě příliš vysoké, bude absolutní množství směsi potřebné pro dosažení terapeutické koncentrace příliš velké pro zpracování do jedné tobolky nebo tablety. Maximální hmotnost tablety je například 1 g a z ní může extrudát tvořit maximálně 90 % hmotnostních. Proto dolní hranice množství sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) proti polymeru rozpustnému ve vodě bude 1:899 (1 mg sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) + 899 mg polymeru rozpustného ve vodě).

Na druhou stranu, pokud je poměr příliš vysoký, znamená to relativně velké množství sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) v porovnání s množstvím polymeru rozpustného ve vodě, a pak je zde riziko, že se sloučenina vzorce (I-A), (I-B) nebo

(I-C) nebude dostatečně rozpouštět v polymeru rozpustném ve vodě, a tak nebude dosažena potřebná biologická dostupnost. To, jak se sloučenina rozpustila v polymeru rozpustném ve vodě, lze často sledovat vizuálně: pokud je extrudát čirý, pak je pravděpodobné, že se sloučenina v polymeru rozpustném ve vodě zcela rozpustila. Je třeba zmínit, že horní limit 1:1, může být u některých sloučenin vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) a některých polymerů rozpustných ve vodě podhodnocený. proto vynález zahrnuje i pevné disperze s poměrem (a):(b) větším než 1:1, i když nejsou v experimentální části, přestože je lze snadno připravit.

Částice podle předkládaného vynálezu lze připravit tak, že se nejdříve připraví pevná disperze složek, která se pak popřípadě mele. Pro přípravu pevných disperzí existuje řada techniky, jako je například extruze taveniny, sušení rozstříkem a odpařování roztoku, přičemž výhodná je extruze taveniny.

Proces extruze taveniny zahrnuje následující kroky:

- a) smíchání složek (a) a (b),
- b) popřípadě smíchání takto získané směsi s přísadami,
- c) zahřívání takto získané směsi, dokud se nezíská homogenní tavenina,
- d) protlačení takto získané směsi přes jednu nebo několik hubic; a
- e) ochlazení taveniny, dokud neztuhne.

Termín „tavenina“ a „tavení“ bývá chápán velmi široce. Pro naše účely neznamenají tyto termíny pouze přechod z pevného stavu do stavu kapalného, ale mohou také označovat přechod do stavu skla

a gumy, což umožňuje jedné složce směsi víceméně homogenní rozpptýlení ve složce druhé. V některých případech jedna složka roztaje a druhá se rozpustí v tavenině, čímž vznikne roztok, který může po ochlazení vytvořit pevný roztok s výhodnými rozpouštěcími vlastnostmi.

Jedním z nejdůležitějších parametrů extruze taveniny je teplota, při které se provozuje extrudér taveniny. Bylo zjištěno, že provozní teplota může být v rozmezí 20 °C až 300 °C, výhodněji 70 °C až 250 °C. Spodní teplota závisí na rozpustnosti sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) v polymeru rozpustném ve vodě a na viskozitě směsi. Pokud sloučenina vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) není zcela rozpuštěna v polymeru rozpustném ve vodě, extrudát nemá požadovanou biologickou dostupnost; pokud je viskozita směs příliš vysoká, je extruze taveniny velmi obtížná. Při teplotách nad 300 °C se může polymer rozpustný ve vodě v nepřijatelném rozsahu rozkládat. Lze poznamenat, že při teplotách do 300 °C se není třeba obávat rozkladu sloučenin vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C). Odborník v této oblasti snadno určí použití vhodného rozmezí teplot.

Důležitá je i rychlost protlačování, protože i při poměrně nízkých teplotách se polymer rozpustný ve vodě může, pokud zůstane v kontaktu s topným článkem příliš dlouho, začít rozkládat.

Odborník v této oblasti je schopen v rámci výše uvedených rozmezí parametry procesu extruze taveniny optimalizovat. Pracovní teplota je také dána typem extrudéru nebo konfigurací použitého extrudéru. Většinu energie potřebnou pro tavení, míchání a rozpouštění složek v extrudéru mohou dodat topné články. Ale značnou část energie může směsi také dodat tření materiálu v extrudéru, které může podpořit i vznik homogenní taveniny složek.

Odborník v této oblasti snadno pro přípravu předmětu předkládaného vynálezu určí vhodný extrudér, jako je například jednošroubový extrudér, dvoušroubový extrudér nebo vícešroubový extrudér.

Pevné disperze poskytuje také sušení složek rozstříkem, které může být vhodnou alternativou k extruzi taveniny zejména v případech, kdy polymer rozpustný ve vodě není dostatečně stabilní, aby odolal podmínkám extruze a také pokud lze z pevné disperze účinně odstranit zbytkové rozpouštědlo. Další možností je příprava roztoku složek, nalití uvedeného roztoku na velký povrch za vzniku tenkého filmu a odpaření rozpouštědla.

Pevná disperze jako produkt se mele na částice o velikosti menší než 1500 μm , vhodně menší než 400 μm , výhodněji menší než 250 μm a nejvýhodněji menší než 125 μm . Velikost částic je důležitým faktorem pro stanovení rychlosti, s jakou lze vyrábět danou dávkovací formu ve velkém. Například u tobolek se může velikost částic vhodně pohybovat do 100 do 1500 μm ; u tablet je velikost částic vhodně menší než 250 μm . Čím menší jsou částice, tím vyšší může být rychlost tabletování bez vzniku negativních účinků na kvalitu tablet. Distribuce velikosti částic je taková, že 70 % hmotnostních částic má průměr v rozmezí 50 μm až 1400 μm , vhodně 50 μm až 200 μm , výhodněji 50 μm až 150 μm a nejvýhodněji od 50 μm do 125 μm . Částice uvedené velikosti lze získat jejich prosíváním přes nominální standardní třesovací síta popsaná v knize CRC Handbook, 64. vydání, str. F-114. Nominální standardní síta se označují hodnotami průměru otvorů/ok (μm), DIN 4188 (mm), ASTM E 11-70 (No), Tyler® (mesh) nebo BS 410 (mesh). V tomto popisu a následujících nárocích se veli-

kosti částic označují odkazem na průměr otvorů/ok v μm a na odpovídající číslo síta podle ASTM E11-70 normy.

Výhodné jsou částice, kde je sloučenina vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) v nekrytalické fázi, která má podstatně rychlejší rozpustnost než některé nebo všechny sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) v mikrokrytalické nebo krytalické formě.

Pevná disperze je vhodně ve formě pevného roztoku obsahujícího složky (a) a (b). Alternativně může být ve formě disperze, ve které je amorfni nebo mikrokrytalická složka (a) nebo amorfni nebo mikrokrytalická složka (b) dispergována víceméně rovnoměrně v pevném roztoku obsahujícím složku (a) a (b).

Výhodné částice jsou ty, které lze získat extruzí taveniny složek a mletím a popřípadě prosíváním. Konkrétněji se předkládaný vynález týká částic tvořených pevným roztokem obsahujícím dva hmotnostní díly sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C) a tři hmotnostní díly hydroxypmpylmethylcelulosity HPMC 2910 5 mPa.s, který lze získat smícháním uvedených složek, extruzí taveniny při teplotě v rozmezí 20 °C až 300 °C, mletím extrudátu a popřípadě prosíváním takto získaných částic. Příprava je snadná na provedení a poskytuje částice sloučeniny vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C), které neobsahují organické rozpouštědlo.

Výše popsané částice mohou dále obsahovat jednu nebo několik farmaceuticky přijatelných přísad, jako je například plasticizér, příchut, barvivo, konzervační látka apod. Uvedené přísady nesmí být termolabilní, jinými slovy nesmí podléhat při pracovní teplotě extrudéru taveniny rozkladu.

V předkládaných prostředcích obsahujících sloučeninu vzorce (I-A), (I-B) nebo (I-C); HPMC 2910 5 mPa.s; je množství plasticizéru s výhodou malé, v řádu 0 % až 15 % hmotnostních, výhodně

méně než 5 % hmotnostních. Při použití jiných polymerů rozpustných ve vodě lze plasticizéry použít v jiných množstvích, často vyšších, protože níže uvedené plasticizéry snižují teplotu, při které vzniká tavenina směsi složky (a), (b) a plasticizéru, a toto snížení teploty tání je výhodné, pokud má polymer omezenou tepelnou stabilitu. Vhodné plasticizéry jsou farmaceuticky přijatelné látky, např. nízkomolekulární polyalkoholy, jako je ethylenglykol, propylenglykol, 1,2-butylenglykol, 2,3-butylenglykol, styrenglykol; polyethylenglykoly, jako je diethylenglykol, triethylenglykol, tetraethylenglykol; další polyethylenglykoly s molární hmotností nižší než 1000 g/mol; polypropylenglykoly s molární hmotností nižší než 200 g/mol; glykolethery, jako je monoisopropylether monopropylenglykolu; monoethylether propylenglykolu; monoethylether diethylenglykolu; esterové plasticizéry, jako je laktát sorbitolu, ethyllaktát, butyllaktát, ethylglykolát, allylglykolát; a aminy, jako je monoethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, monoisopropanolamin; triethylenatetramine, 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol apod. Výhodné jsou nízkomolekulární polyethylenglykoly, ethylenglykol, nízkomolekulární polypropylenglykoly a zejména propylenglykol.

Jakmile se získá extrudát, může se mlýt a prosít a může se použít jako složka pro přípravu farmaceutických dávkovacích forem.

Částice podle předkládaného vynálezu se mohou formulovat do farmaceutických dávkovacích forem obsahujících terapeuticky účinné množství částic. Ačkoli se jako první alternativa uvažují farmaceutické formy pro orální podávání, jako jsou tablety a tobolky, mohou se částice podle předkládaného vynálezu použít také pro přípravu farmaceutických dávkovacích forem například pro rektální podávání. Mohou se vyrobit pomocí běžných tableto-

vacích postupů za použití běžných přísad nebo excipientů a na běžných tabletovacích strojích. Jak bylo uvedeno výše, účinná antivirová dávka sloučeniny obecného vzorce I-A, I-B nebo I-C se pohybuje mezi 1 mg až 1000 mg na jednotkovou dávkovací formu a s výhodou 200 až 400 mg nebo 5 až 200 mg na jednotkovou dávkovací formu v závislosti na konkrétní použité sloučenině. Pokud se uvažuje hmotnostní poměr (a):(b) asi 1:1, potom to znamená, že jedna dávkovací forma bude vážit nejméně 10 až 800 mg. Aby se usnadnilo polykání takové dávkovací formy u savců, je výhodné připravit dávkovací formu, zejména tabletu, o vhodném tvaru. Tablety, které se mohou pohodlně polykat, mají tedy s výhodou protáhlý tvar, spíše než kulatý tvar. Zvláště výhodné jsou dvouvypouklé oblé tablety. Jak bude podrobněji diskutováno dále, tablety potažené filmem jsou vhodnější, protože se snadněji polykají.

Tablety, které poskytují okamžité uvolňování sloučeniny vzorce I-A, I-B nebo I-C po orálním podání a které mají dobrou biologickou využitelnost, jsou navrženy takovým způsobem, že se rychle rozpadají v žaludku (okamžité uvolnění) a tak že částice, které se takto uvolní, se udržují navzájem oddělené tak, že se nespojují, a nedosahuje se vysokých lokálních koncentrací sloučeniny vzorce I-A, I-B nebo I-C a nevzniká možnost srážení léčiva (biologická využitelnost). Požadovaného účinku se může dosáhnout homogenní distribucí jmenovaných částic ve směsi disintegrantu a ředidla.

Mezi vhodná disintegrační činidla patří látky, které mají vysoký koeficient expanze. Mezi příklady takových látek patří hydrofilní, nerozpustné nebo špatně ve vodě rozpustné zesítené polymery, jako je krospondon (zesítený polyvinylpyrrolidon) a kroskarmelóza (zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy). Množ-

ství disintegrantu v tabletách s okamžitým uvolněním podle předkládaného vynálezu se může obvykle pohybovat v rozmezí 3 až 15 % hmotnostních a s výhodou 7 až 9 % hmotnostních, zejména 8,5 % hmotnostního. Toto množství je vyšší, než je u tablet obvyklé, aby se zajistilo, že se částice rozptýlí ve velkém objemu obsahu žaludku po polknutí. Protože z povahy disintegračních činidel vyplývá, že, pokud se použijí ve větším množství, se pomocí nich získají prostředky s prodlouženým uvolňováním, je výhodné je ředit inertní látkou, jako je ředidlo nebo plnivo.

Jako ředidla nebo plniva se mohou použít různé látky. Příklady jsou za rozstříkování sušená nebo bezvodá laktóza, sacharóza, dextróza, mannitol, sorbitol, škrob, celulóza (například mikrokryсталická celulóza Avicel™), dihydratovaný nebo bezvodý dihydrogenfosforečnan vápenatý, a další látky, které jsou v této oblasti techniky známé a jejich směsi. Mezi výhodné patří komerčně dostupná za rozstříkování sušená směs monohydrátu laktózy (75 %) s mikrokryсталickou celulózą (25 %), která je komerčně dostupná pod názvem Microcelac™. Množství ředidla nebo plniva v tabletách se může obvykle pohybovat v rozmezí 20 % až 40 % hmotnostních a s výhodou 25 až 32 % hmotnostních.

Tablety mohou obsahovat jednu nebo více dalších běžných přísad, jako jsou pojiva, pufrující látky, lubrikanty, látky usnadňující klouzáni, zahušťovací činidla, sladidla, příchutě a barviva. Některé přísady mohou sloužit pro více účelů.

Lubrikanty a činidla usnadňující klouzáni se mohou použít při výrobě určitých dávkovacích forem a obvykle se použijí při přípravě tablet. Mezi příklady lubrikantů a látek usnadňujících klouzáni patří hydrogenované rostlinné oleje, například hydrogenovaný olej ze semen bavlníku, stearát hořečnatý, kyselina stearová, laurylsulfát sodný, laurylsulfát hořečnatý, koloidní

oxid křemičitý, mastek a jejich směsi a další látky, které jsou v této oblasti techniky známé. Mezi významné lubrikanty a činidla usnadňující klouzáni patří stearát hořečnatý a směsi stearátu hořečnatého s koloidním oxidem křemičitým. Výhodnými lubrikanty jsou hydrogenovaný rostlinný olej typu I, nejvýhodněji hydrogenovaný, dezodorizovaný olej ze semen bavlníku (komerčně dostupný od Karlshamns jako Akofine NFTM (dříve nazývaný jako SterotexTM)). Lubrikanty a látky usnadňující klouzáni obvykle tvoří 0,2 až 7,0 % z celkové hmotnosti tablety.

Do tablet podle předkládaného vynálezu se mohou také přidat další přísady, jako jsou barviva a pigmenty. Mezi barviva a pigmenty patří oxid titaničitý a potravinářská barviva. Barvivo je případnou složkou tablety podle předkládaného vynálezu, ale pokud se barvivo použije, může podle předkládaného vynálezu tvořit až 3,5 % z celkové hmotnosti tablety.

Dalšími případnými složkami kompozic podle předkládaného vynálezu jsou příchutě a mohou být vybrány ze syntetických olejů s příchutí a příchutových aromatických nebo přírodních olejů, extraktů z listů rostlin, květin, ovoce a tak podobně a jejich kombinací. Mezi tyto látky patří skořicový olej, olej z libavky položené, mátový olej, olej z bobkového listu, anýzový olej, eukalyptus nebo tymiánový olej. Vhodné jsou také příchutě, jako je vanilka, citrusový olej, včetně citrónového, pomerančového, grepového, limetového a grapefruitového oleje a ovocné esence, včetně jablečné, banánové, hruškové, broskvové, jahodové, malinové, třešňové, švestkové, ananasové, meruňkové esence a tak dále. Množství příchutě může záviset na mnoha faktorech, včetně požadovaného organoleptického efektu. Obvykle bude příchut přítomna v množství 0 až 3 % hmotnostní.

Tablety podle předkládaného vynálezu mohou být dále potažené filmem pro zlepšení chuti a zároveň pro usnadnění polykání a elegantního vzhledu. Mnoho vhodných polymerních potahovacích materiálů tvořících film je odborníkům v této oblasti známo. Výhodným materiálem tvořícím film je hydroxypropylmethylceluloza HPMC, zejména BPMC 2910 5 mPa.s. Dalšími vhodnými polymery tvořícími film jsou například hydroxypropylcelulosa, kopolymery akrylát-methakrylát. Kromě polymeru tvořícího film může potah filmu dále obsahovat změkčovač (například propylenglykol) a popřípadě pigment (například oxid titaničitý). Suspenze tvořící film může také obsahovat mastek jako antiadhezní látku. V tabletách s okamžitým uvolněním podle předkládaného vynálezu je potah z filmu tenký a ve smyslu hmotnosti tvoří méně, než 3 % hmotnostní z celkové hmotnosti tablety.

Výhodné dávkovací formy jsou ty, kde hmotnost částic je nejméně 40 % z celkové hmotnosti celé dávkovací formy, kdy ředidlo tvoří 20 až 40 % a disintegrant tvoří 3 až 10 % a zbytek tvoří jedna nebo více přísad popsaných výše.

Předkládaný vynález se dále týká způsobu přípravy částic popsaných výše, který se vyznačuje tím, že se smísí složky, jmenovaná směs se extruduje při teplotě 20 až 300 °C, extrudát se roztřepe a částice se popřípadě prosijí.

Předkládaný vynález se také týká pevných disperzí, které lze získat extruzí taveniny obsahující

(a) sloučeninu vzorce I-A, I-B nebo I-C nebo jeden z jejích stereoizomerů nebo směs dvou nebo více jejích stereoizomerů a

(c) jeden nebo více farmaceuticky přijatelných polymerů rozpustných ve vodě.

Podle jiného aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy farmaceutické dávkovací formy popsané výše, vyznačující se tím, že se smísí terapeuticky účinné množství částic popsaných výše, s farmaceuticky přijatelnými přísadami a směs se stlačí do tablet nebo se naplní do tobolek.

Předkládaný vynález se dále týká částic popsaných výše pro použití při přípravě farmaceutické dávkovací formy pro orální podávání savcům trpícím virovou infekcí, kde se s výhodou jedna taková dávkovací forma může podávat jmenovanému savci jednou denně.

Předkládaný vynález se dále týká použití částic podle předkládaného vynálezu při léčení virových infekcí u savců, který zahrnuje podávání antivirově účinného množství sloučeniny I-A, I-B nebo I-C jmenovanému savci, s výhodou v jedné orální dávkovací formě, která se může podávat jednou denně.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutického balení vhodného pro komerční prodej obsahujícího nádobku, orální dávkovací formu sloučeniny I-A, I-B nebo I-C popsané výše, společně s příbalovým letákem.

Dále budou následovat příklady, které jsou určeny pro ilustraci předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

1. Sloučeniny vzorce (I-A)

1.A. Příprava meziproduktů

Příklad 1.A1

a) K hořčíku (0,102 mol) v 1,1-diethyletheru (60 ml) se po kapkách přidá roztok 2,6-dichlorbenzylchloridu (0,102 mol) v

1,1-diethyletheru (10 ml). Reakce se spustí přidáním 2 kapek 1,2-dibromethanu. Po vymizení většiny hořčíku se přidá 2,4,6-trichlorpyrimidin (0,051 mol) v 1,1-diethyletheru (30 ml). Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí CH_2Cl_2 /hexan 1/2). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 3,3 g (21 %) 2,4-dichlor-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]pyrimidinu (meziprodukt 1; teplota tání: 106-107 °C).

b) Meziprodukt 1 (0,0081 mol) se zahřívá v 2-propanolu (100 ml) do úplného rozpuštění. Roztok se pak převede do tlakové nádoby a 20 minut se do směsi zavádí plynný amoniak. Směs se pak 16 hodin zahřívá na 80 °C. Rozpouštědlo se odpaří za získání dvou sloučenin: 2-chlor-6-[(2,6-dichlor-fenyl)methyl]-4-pyrimidinaminu (meziprodukt 2) a 4-chlor-6-[(2,6-dichlorfenyl)-methyl]-2-pyrimidinaminu (meziprodukt 3).

Příklad 1.A2

a) Ke směsi (+)-ethyl-2,6-dichlorfenyl- α -methyl-p-oxobutanoátu (0,02 mol) a 1M roztoku ethoxidu sodného v ethanolu, (0,040 mol; 40 ml) se přidá močovina (0,03 mol) a reakční směs se přes noc míchá a zahřívá k varu. Rozpouštědlo se odpaří, přidá se voda a směs se neutralizuje 0,3N octovou kyselinou. Vznikne sraženina, která se oddělí filtrací a převrství se etherem a pak vodou, opět se oddělí filtrací a vysuší za získání 2,2 g (39 %) 6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-5-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindionu (meziprodukt 4).

b) Směs meziproduktu 4 (0,0095 mol) a fosforylchloridu (50 ml) se přes noc míchá a zahřívá k varu. Přebytek fosforylchloridu se pak odpaří a ke zbytku se přidá voda a led. Vznikne bílá

sraženina, která se oddělí filtrací a vysuší. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce dichlormethanem. Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 2,06 g (67 %) 2,4-dichlor-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-5-methylpyrimidinu (meziprodukt 5).

c) Z meziproduktu 5 se postupem popsaným v příkladu A1b připraví 4-chlor-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-5-methyl-2-pyrimidinamin (meziprodukt 6) a 2-chlor-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-5-methyl-4-pyrimidinamin (meziprodukt 7).

Příklad 1.A3

a) K míchanému roztoku hydrochloridu 2,6-dichlorbenzenethanimidamidu (1:1; 0,0042 mol) v ethanolu (20 ml) se pak po kapkách přidá roztok sodíku (0,013 mol) v ethanolu (10 ml) a pak diethylester propandiové kyseliny (0,0109 mol). Reakční směs se 4 hodiny míchá a zahřívá k varu a pak se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po přidání dalšího ekvivalentu diethylesteru propandiové kyseliny se směs přes noc míchá a zahřívá k varu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí ve vodě a okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá pevná látka se oddělí filtrací, promyje vodou a vysuší, získá se 0,87 g (76,4 %) 2-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-4,6-pyrimidindiolu (meziprodukt 8).

b) Z meziproduktu 8 se postupem popsaným v příkladech A1b), A2b) a A2c) připraví 6-chlor-2-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-4-pyrimidinamin (meziprodukt 9).

Příklad 1.A4

K roztoku meziproduktu 1 (0,008 mol) v 1,4-dioxanu (20 ml) se v atmosféře argonu přidá 4-amino-1-butanol (1,57 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, rozpouštědlo se

odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce gradientem dichlormethan/methanol od 100/0 do 98/2). Čisté frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 2,05 g směsi 4-[[2-chlor-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]pyrimidinyl]amino]-1-butanolu (meziprodukt 10) a 4-[[4-chlor-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-2-pyrimidinylamino]-1-butanolu (meziprodukt 11).

Příklad 1.A5

a) K roztoku 2,6-dichlorfenolu (0,035 mol) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá 10% roztok hydroxidu draselného v ethanolu (0,035 mol) a k této směsi se za míchání přidá 2,4,6-trichlorpyrimidin (0,044 mol). Směs se míchá přes při 60 °C, pak se rozloží roztokem NaOH a vodná vrstva se několikrát extrahuje EtOAc. Organické vrstvy se spojí a promyjí 3N roztokem NaOH a nasyceným roztokem chloridu sodného a zahustí se. Zbytek se rekrystalizuje ze směsi dichlormethan/hexan. Sraženina se oddělí filtrací a vysuší, získá se 5,98 g 2,4-dichlor-6-(2,6-dichlorfenoxy)pyrimidinu (55 %; meziprodukt 12).

b) Reakce se provádí v atmosféře argonu. K roztoku 2,4-dichlorpyrimidinu (0,0664 mol) v 1,4-dioxanu (100 ml) se přidá 2,4,6-trimethylanilin (0,0678 mol) a pak N,N-di(1-methylethyl)ethanamin (0,0830 mol). Reakční směs se 4 dny míchá a zahřívá k varu, rozpouštědlo se pak odpaří, zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za získání 17,1 pevného zbytku. Tato pevná látka se rozpustí ve směsi dichlormethanu a hexanu (1:1; 150 ml) a výsledný roztok se zahustí na 100 ml a směs se pak filtruje. Zbytek se chromatograficky čistí na stacionární fázi KP-Sil (eluent: dichlormethan). dPožadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Méně polární frakce se 3 hodiny míchá v dichlormethanu, směs se pak

filtruje, získá se 0,44 g 4-chlor-N-(2,4,6-trimethylfenyl)-2-pyrimidinaminu (meziprodukt 10). Druhá frakce se rekrystalizuje z acetonitrilu, oddělí filtrací a vysuší, získá se 2-chlor-N-(2,4,6-trimethylfenyl)-4-pyridinamin (meziprodukt 14).

Příklad 1.A6

Ke směsi 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (0,00135 mol) a dichlormethanu (19 ml) se přidá 1 ml pyridinu. Za chlazení v ledové lázni se po kapkách přidá roztok chlorethanoylchloridu (0,001375 mol) v dichlormethanu (0,5 ml). Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se přidá další roztok chlorethanoylchloridu (0,00625 mol) v dichlormethanu (0,5 ml). Směs se nechá stát přes noc v ledničce, rozpouštědlo se odpaří, ke zbytku se přidá roztok uhličitanu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, vysuší, filtruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: směs dichlormethan/methanol/ NH_4OH 99/1/0,1). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 0,22 g (36,5 %) 2-chlor-N-[6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl-2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]acetamidu (meziprodukt 13).

Příklad 1.A7

Směs 4-[(4-chlor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrilu (0,005 mol), nitrylu tetrafluoroborátu (0,0025 mol) a acetonitrilu (5 ml) se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Směs se za chlazení drce-
ným ledem rozloží přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličit-
anu sodného (50 ml) a vytemperuje se na teplotu místnosti. Vzniklá žlutá sraženina se oddělí filtrací, zakotví se na sili-
kagel a chromatograficky čistí (eluent: 30 %, 50 %, 60 %, 70 %
dichlormethanu v hexanu). Požadované frakce se odpaří a zbytek

se vysuší, získá se 0,89 g (64 %) 3-nitro-4-[(4-chlor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrilu (meziprodukt 15).

Příklad 1.A8

V tlakové nádobě se 24 hodin hodin zahřívá směs 2,6-dichlor-N-(2,4,6-trimethylfenyl)-4-pyrimidinaminu (0,00376 mol), 2,0M roztoku amoniaku v 2-propanolu (25 ml) a 0,5M roztoku amoniaku v dioxanu (25 ml) na teplotu 110-115 °C. Rozpouštědla se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na stacionární fázi Biotage (eluent: 1:1 dichlormethan:hexan). Požadované frakce se spojí a rozpouštědla se odpaří, získá se směs 0,523 g 2-chlor-N4-(2,4,6-trimethylfenyl)-4,6-pyrimidindiaminu (meziprodukt 53) a 0,101 g 6-chlor-N4-(2,4,6-trimethylfenyl)-2,4-pyrimidindiaminu (meziprodukt 16).

Příklad 1.A9

a) Směs 2,4,6-dichlor-1,3,5-triazinu (0,07440 mol) a tetrahydrofuranu (100 ml) se spojí a ochladí v atmosféře argonu na teplotu -75 °C. Pak se přidá 4-aminobenzonitril (0,07440 mol) a roztok se míchá při -75 °C 4 hodiny. Pak se po kapkách přidá triethylamin (0,07440 mol) a reakční směs se pomalu vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se 3 dny. Pak se přidá 1,4-dioxan (100 ml), vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje tetrahydrofuranem a vysuší, získá se výtěžek 12,74 g 4-[(4,6-dichlor-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzonitrilu (meziprodukt 17).

b) Směs NaH (0,0113 mol), CH₃CN (30 ml) a 2,6-dichlorfenolu (0,0113 mol) se míchá 15 minut v atmosféře argonu. Pak se přidá meziprodukt 17 (0,0113 mol) a reakční směs se míchá 16 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží ledovou vodou (30 ml) a filtruje se. Sraženina vzniklá ve filtrátu se oddělí filtrací, získaná pevná látka se promyje vodou a acetonitrilem,

pak se vysuší, získá se 0,62 g (14,0 %) 4-[[4-chlor-6-(2,6-dichlorfenoxy)-1,3,5-triazin-2-ylamino]benzonitrilu (meziprodukt 18).

c) Do roztoku 2-chlor-6-methylbenzenamin (0,00714 mol) v 1,4-dioxanu (20 ml) se v atmosféře argonu přidá N,N-diisopropylethylamin (0,00714 mol). pak se přidá roztok meziproduktu 17 (0,00714 mol) v 1,4-dioxanu (5 ml) a reakční směs se 24 hodin míchá a zahřívá k varu. Rozpouštědlo se odpaří a přidá se dichlormethan. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vzniklá sraženina se oddělí filtrací, získá se 0,56 g (21,1 %) 4-[[4-chlor-6-[(2-chlor-6-methylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (meziprodukt 19).

Příklad 1.A10

a) K 1,4-dioxanu (50 ml) se v atmosféře argonu přidá 2,4,6-trichlor-1,3,5-triazin (0,0266 mol). Roztok se míchá, dokud není homogenní, pak se přidá 2,6-dichlorbenzenamin (0,0266 mol) a K_2CO_3 (0,0362 mol) a reakční směs se míchá 3 dny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, ke zbytku se přidá voda a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší uhličitanem draselným, filtruje a filtrát se odpaří, získá se 7,52 g (91,2 %) N-(2,6-dichlorfenyl)-4,6-dichlor-1,3,5-triazin-2-aminu (meziprodukt 20).

b) K meziproduktu 20 (0,0243 mol) se v atmosféře argonu přidá 1,4-dioxan (50 ml), 4-kyanoanilin (0,0243 mol) a N,N-diisopropylethylamin (0,0243 mol). Reakční směs se 1 týden míchá a zahřívá k varu. Směs se pak ochladí, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Organická fáze se promyje

nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší uhličitane draselným, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se míchá ve směsi dichlormethanu a nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, vzniklá sraženina se oddělí filtrací, získá se 2,26 g (23,8 %) 4-[[4-chlor-6-[(2,6-dichlorfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]-amino]benzonitrilu (meziprodukt 21).

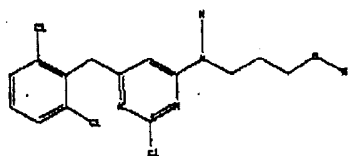
Příklad 1.A11

Amidová pryskyřice Rink (15 g; Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, kalifornie; č. produktu 01-64-0013) se promyje v reakční nádobě dichlormethanem (100 ml), N,N-dimethylformamidem (200 ml) a přidá se směs N,N-dimethylformamid:piperidin (150 ml : 50 ml). Reakční směs míchá 2 hodiny, pak se promyje N,N-dimethylformamidem, dichlormethanem a dimethylsulfoxidem. Pak se přidá meziprodukt 17 (0,06 mol), N,N-diisopropylethylamin (10,5 ml) a dimethylsulfoxid (200 ml) a reakční směs se míchá tři dny, pak se promyje dimethylformamidem a dichlormethanem, získá se meziprodukt 17 zakotvený na pryskyřici.

1.B. Příprava sloučenin vzorce I-A

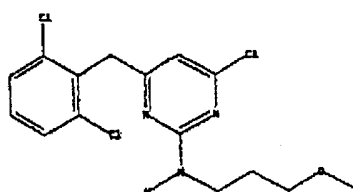
Příklad 1.B1

Směs 0,004 mol látek



(*1.A4)

a



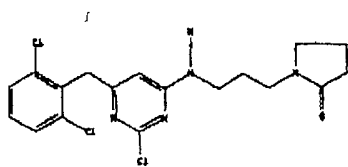
(*1.A4)

a 4-aminobenzonitrilu (0,0084 mol) se v tlakové nádobě v atmosféře argonu zahřívá 16 hodin na teplotu 160 °C. Reakční směs se nechá ochladnout na teplotu místnosti a rozpustí se ve směsi

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 (20 ml) a přidá se 5 g silikagelu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ od 100/0 do 97/3). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří za získání 0,31 g (18,1 %) 4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitrilu (sloučenina 4). Hvězdička označuje číslo příkladu, podle kterého se připraví daný meziprodukt.

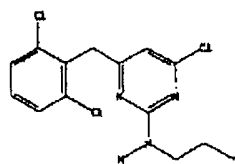
Příklad 1.B2

Směs 0,0039 mol látek



(*1.A4)

a

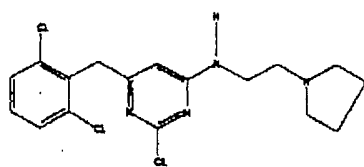


(*1.A4)

a 4-aminobenzonitrilu (0,0012 mol) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (3 ml) se míchá 16 hodin v atmosféře argonu při 130 °C. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou (200 ml). Vzniklá sraženina se míchá 16 hodin a pak se oddělí filtrací přes křemelinu. Zbytek se rozpustí v ve směsi 10 % methanolu v dichlormethanu (200 ml), vysuší se uhličitánem draselným, filtruje se a odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ od 100/0 do 95/5). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 0,43 g (21,7 %) 4-[[6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-2-[[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propylamino]1-4-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (teplota tání 104-114 °C).

Příklad 1.B3

K míchané směsi 0,0027 mol sloučeniny

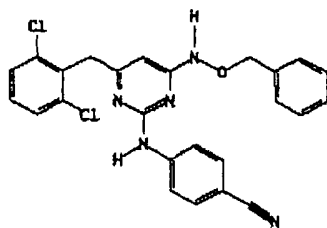


(*1.A4)

a 4 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu se v atmosféře dusíku přidá 2,77 ml 1N roztoku chlorovodíku v diethyletheru. Reakční směs se 5 minut zahřívá. Pak se přidá 4-aminobenzonitril (0,0061 mol) a reakční směs se zahřívá 16 hodin na teplotu 100 °C. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti a zředí se ethylacetátem (10 ml). Organická vrstva se promyje roztokem NaOH (1N; 2 x 100 ml), vodou (2 x 100 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší, filtruje a filtrát se odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu; eluent: směs 2,5-7,5 % CH₃OH (obsahujícího 10 % NH₄OH) v dichlormethanu. Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, zbytek se vysuší. Získá se 0,160 g (12,0 %) 4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)-methyl-6-[[2-(1-pyrrolidiny)ethyl]amino]-2-pyrimidinylamino]benzonitrilu (sloučenina 14; teplota tání 80-85 °C).

Příklad 1.B4

Směs 0,005 mol sloučeniny



(*1.A2b)

a 150 ml dichlormethanu se intenzívně míchá a chladí v atmosféře dusíku na teplotu 0 °C. Ze stříkačky se přidá BBr₃ (0,015 mol), reakční směs se intenzívně míchá 2 hodiny. Reakční směs se opět ochladí na 0 °C a rozloží se vodným 1N roztokem NaOH (25 ml). Dvoufázová směs poskytne sraženinu, která se od-

dělí filtrací a vysuší, získá se 2,5 g (91 %) pentahydrátu dihydrobromidu 4-[[4-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-6-(hydroxyamino)-2-pyrimidinylamino]benzonitrilu (sloučenina 12, teplota tání 240-244 °C).

Příklad 1.B5

K 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-2-pyrimidinylamino]benzonitrilu (0,0008 mol) se přidá 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamin (0,152 mol). Směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti a pak se zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se převrství hexanem, získá se 0,15 g (42 %) N'-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-4-pyrimidinyl-N,N-dimethylmethanimidamidu (teplota tání 175-180 °C).

Příklad 1.B6

Ke směsi meziprojektu 13 (0,00047 mol) a terahydrofuranu (20 ml) se přidá 0,12 ml piperidinu. Směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá dalších 0,14 ml piperidinu a směs se míchá další 2 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (dichlormethan-methanol-NH₄OH 99/1/0,1). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 0,05 g (21,5 %) N-[6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-1-piperidinacetamidu (teplota tání 175-180 °C).

Příklad 1.B7

Ke směsi 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (0,0013 mol) a dichlormethanu se přidá pyridin (0,014 mol). Pak se po kapkách přidá roztok oktanoyl-

chloridu (1,5 ekv.) v dichlormethanu (0,5 ml). Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se po kapkách přidá další oktanoylchlorid (3,5 ekv.) v dichlormethanu. Směs se míchá, rozpouštědlo se odpaří, zbytek se převrství nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, vysuší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří za získání surového produktu. Zbytek se rekrystalizuje z chloroformu a hexanu, získá se 0,443 g (68,6 %) N-[6-((2,6-dichlorfenyl)methyl)-2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyloktanamidu (teplota tání 135-137 °C).

Příklad 1.B8

a) Směs meziproduktu 14 (0,082 mol) a 5,4N HCl ve 2-propanolu (0,086 mol) a vody (300 ml) se 30 minut míchá a zahřívá na 40-45 °C. Pak se při 40-45 °C přidá 4-aminobenzonitril (0,242 mol) a reakční směs se 4,5 hodiny míchá a zahřívá k varu. Pak se ochladí na teplotu místnosti a pH se zvýší na bážické postupným přidáváním NaHCO₃. Tato směs se extrahuje ethylacetátem, organická vrstva se oddělí, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se se míchá v ethanolu p.a. (100 ml), oddělí filtrací, promyje ethanollem (50 ml) a pak vysuší za získání 23,1 g (86 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (sloučenina 17).

b) Směs 4-[(4-chlor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrilu (0,021 mol) a HCl ve 2-propanolu (0,0095 mol) a vody (30 ml) se míchá 1 hodinu při 45 °C. Pak se přidá 4-amino-3,5-dimethylbenzonitril (0,025 mol) a reakční směs se přes noc míchá a zahřívá k varu. Směs se ochladí na teplotu místnosti a pak se neutralizuje pomocí NaHCO₃. Tato směs se extrahuje ethylacetátem. Oddělená organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sod-

ného, vysuší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z CH_3CN , oddělí filtrací a vysuší. Zbytek se míchá ve vroucím dichlormethanu (20 ml), pak se oddělí filtrací a vysuší. Zbytek se krystalizuje z methylisobutylketonu, oddělí se filtrací a vysuší, získá se 0,3 g 4-[[2-[(kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinylamino]-3,5-dimethylbenzonitrilu (sloučenina 25).

Příklad 1.B9

a) Směs 4-[(4-chlor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrilu (0,003 mol), 2,6-dibrom-4-methylbenzenaminu (0,006 mol), 1M HCl v diethyletheru (4,5 ml) a 1,4-dioxanu (10 ml) se zahřívá v atmosféře argonu, dokud se veškerý diethylether neodpaří. Zkumavka se pak utěsní a směs se 2,5 dne zahřívá na 170 °C. Pak se přidá silikagel a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient dichlormethan-methanol- NH_4OH 100:0:0 až 99:0,9:0,1). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rekrystalizuje z acetonitrilu, oddělí se filtrací a vysuší, získá se 0,22 g (15,9 %) 4-[[4-[(2,6-dibrom-4-methylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu.

b) Směs 4-[[4-[(4-chlor-5-methyl-2-pyrimidinylamino]benzonitrilu (0,01541 mol), 4-amino-3,5-dimethylbenzonitrilu (0,00219 mol), 1-methyl-2-pyrrolidinonu (4 ml), 1,4-dioxanu (15 ml) a diisopropylethylaminu (0,0154 mol) se v proudu argonu zahřívá 16 hodin na 160-230 °C. Pak se přidá dichlormethan a 1N NaOH a směs se míchá 1 hodinu. Pak se filtruje za získání hnědé pevné látky (1). Filtrát se oddělí a odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: 2 % methanolu v dichlormethanu). Požadované frakce se spojí, odpaří a zbytek se míchá v dichlormethanu. Sraženina se oddělí filtrací, spojí s hnědou pevnou látkou (1) získanou první filtrací a rekrystalizuje z

acetonitrilu. Sraženina se oddělí filtrací a vysuší, získá se 1,57 g (29 %) 4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-5-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimethylbenzonitrilu (sloučenina 52).

c) Směs 2-[(4-kyanofenyl)amino]pyrimidinyltrifluormethansulfonátu (0,0022 mol) a 2,6-dichlor-4-(trifluormethyl)benzenaminu (0,0044 mol) a 1,4-dioxanu (2,5 ml) a se zahřívá v atmosféře argonu v utěsněné zkumavce 40 hodin na teplotu 170 °C. Reakční směs se vytemperuje na teplotu místnosti, přidá se silikagel a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient dichlormethan-methanol-NH₄OH 100:0:0 až 97:2,7:0,3). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rekrystalizuje z acetonitrilu, sraženina se oddělí filtrací a vysuší, získá se 0,086 g (9,2 %) 4-[(4-[[2,6-dichlor-4-(trifluormethyl)fenylamino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (sloučenina 23).

Příklad 1.B10

K suspenzi NaH (0,006 mol) v 1,4-dioxanu (30 ml) se přidá 2,4,6-trimethylfenol (0,006 mol). Směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti, vznikne čirý roztok. Pak se přidá 4-[(4-chlor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (0,004 mol) a reakční směs se v atmosféře argonu zahřívá 15 hodin k varu. Reakční směs se nechá ochladnout na teplotu místnosti, přidá se 0,5 ml vody a pak 4 g silikagelu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient dichlormethan-methanol 100:0 až 97:3). Čistá frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 1,18 g (89,4 %) 4-[[4-(2,4,6-trimethylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (sloučenina 20).

Příklad 1.B11

Směs 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]-benzonitrilu (0,0015 mol) a ethanolu (8 ml) se míchá zahřívá k varu. Pak se přidá 6M HCl ve 2-propanolu (0,0015 mol) se a vzniklá sůl se nechá přes noc krystalizovat při teplotě místnosti. Sraženina se oddělí filtrací, promyje 2-propanolem a vysuší, získá se 0,47 g (86 %) hydrochloridu 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (1:1; sloučenina 31).

Příklad 1.B12

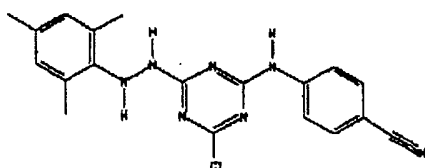
Směs 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]-benzonitrilu (0,00303 mol) a $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,00911 mol) a methanolu (30 ml) a vody (10 ml) se 4 dny míchá a zahřívá k varu. Reakční směs se ochladí, sraženina se oddělí filtrací a sraženina (1) se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient dichlormethan-methanol od 100/0 do 95/5). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 0,586 g (56 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinylamino]benzamid (sloučenina 40). Filtrát (1) se čistí HPLC na reverzní fázi - eluent: gradient směsi (0,5 % roztok octanu amonného ve vodě/acetonitril) 90/10; methanol; acetonitril; (0. minuta) 75/25/0; (44. minuta) 0/50/50; (57. minuta) 0/0/100; (61,1-70. minuta) 75/25/0). Tři skupiny požadovaných frakcí se spojí, rozpouštědlo se odpaří, získá se 0,18 g N3-oxidu 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamid, (sloučenina 49) a 0,030 g N1-oxidu 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamid.

Příklad 1.B13

a) Směs 4-[[4-chlor-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (*A9c; 0,00137 mol) a 0,5M roztoku NH_3 v 1,4-dioxanu (0,00548 mol) se zahřívá 6 dnů v tlakové nádobě na 100 °C. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje se nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , vysuší a filtruje. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: dichlormethan-methanol 100/0, 99/1 a 98/2). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rekrystalizuje z toluenu. Sraženina se oddělí filtrací a vysuší, získá se 0,29 g (61,4 %) 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu.

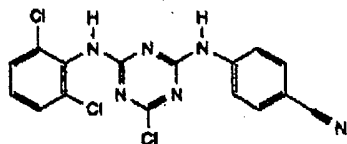
b) Alternativním způsobem přípravy této sloučeniny je zahřívání směsi 4-[[4-chlor-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (0,0230 mol) a 2,0M roztoku NH_3 ve 2-propanolu (60 ml) a 0,5M roztoku NH_3 v 1,4-dioxanu (20 ml) 21 hodin na 95 °C. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje 1N roztokem NaOH , vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, filtruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rekrystalizuje z acetonitrilu, získá se 5,25 g (66,1 %) 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu.

c) Do tlakové nádoby se předloží 0,00150 mol sloučeniny



a přidá se 0,5M roztok NH_3 v 1,4-dioxanu (0,015 mol). Reakční směs se zahřívá na 40 °C. Po 5 dnech se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, přidá se 2,0M roztok NH_3 ve 2-propanolu (0,015 mol) a reakční směs se opět zahřívá na 40 °C. Reakční směs se potom zředí diethyletherem a extrahuje se chladným 1M roztokem NaOH. Vodná vrstva se pak extrahuje ještě dvakrát. Organické fáze se spojí, sraženina se oddělí filtrací a promyje diethyletherem, čímž se rozpustí většina filtračního koláče. Filtráty se spojí s organickou fází a tento roztok se vysuší a filtruje. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 4:1 CH_2Cl_2 :diethylether až 100 % diethyletheru. Výsledný materiál se rekrystalizuje ze směsi tetrahydrofuran/ CH_3CN , oddělí se filtrací a vysuší, získá se 0,36 g (67 %) 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)azo]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu.

Příklad 1.B14



Ke sloučenině (*1.A10b; 0,00282 mol) v 10 ml tetrahydrofuranu se přidá O-(trimethylsilyl)-hydroxylamin (0,0282 mol). Reakční směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se 1N HCl, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu ((I) eluent: gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2 až 96/4 a (II) eluent: gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 99/1 a 98/2) požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rekrystalizuje z acetonitrilu. Sraženina se oddělí filtrací a vysuší,

získá se 0,32 g (29,2 %) 4-[[[6-(2,6-dichlorfenylamino)-4-(hydroxylamino)]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu.

Příklad 1.B15

K NaH (0,00859 mol) se přidá tetrahydrofuran (10 ml) a 2,5-dimethylfenol (0,00818 mol). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se přidá roztok meziproduktu 17 (0,00818 mol) v tetrahydrofuranu (100 ml). Reakční směs se míchá 16 hodin. Rozpouštědlo se pak odpaří a přidá se roztok NH_3 v 1,4-dioxanu (50 ml). Výsledná reakční směs se míchá 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a výsledný zbytek se míchá se směsí $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a pak se směs filtruje. Sraženina vzniklá ve filtrátu se oddělí filtrací, získá se 0,42 g frakce 1. Výsledný filtrát se vysuší K_2CO_3 a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{dichlormethan}$ 2,5/97,5). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 2,89 g frakce 2. Frakce 1 a 2 se spojí a rekrystalizují se z CH_3CN . Sraženina se oddělí filtrací a vysuší, získá se 1,16 g (42,7 %) 4-[[4-amino-6-(2,5-dimethylfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu.

Příklad 1.B16

Do reakční nádoby se v atmosféře argonu přidá meziprodukt 17 zakotvený na pryskyřici (připraví se v příklad A11; 0,00015 mol), roztok triflátu stříbrného (0,075 g) v dimethylsulfoxidu (1 ml), 4-brom-2-chlor-6-methylfenol (0,0027 mol), dimethylsulfoxid (3 ml), 1,0M roztok bis(trimethylsilyl)amid sodný a disilazan (1,1,1-trimethyl-N-(trimethylsilyl)-silanamin, sodná sůl; 3 ml). Reakční směs se 12 hodin zahřívá na 95 °C. Vzorek se pak filtruje, pryskyřice se promyje N,N-dimethylformamidem (3 x), dichlormethanem, N,N-dimethylformamidem, CH_3OH a dichlormethanem (3 x). Vzorek se štěpí dvakrát 10% trifluoroctovou kyseli-

nou v dichlormethanu (5 ml, pak 3 ml). Rozpouštědlo se odpaří v atmosféře dusíku a zbytek se čistí na reverzní fázi, získá se 0,0055 g 4-[[4-amino-6-(4-brom-2-chlor-6-methylfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu.

Příklad 1.B17

Do baňky se v atmosféře argonu předloží meziprodukt 17 zakotvený na pryskyřici (připraví se podle příkladu A11; 0,00015 mol), CsCO₃ (0,975 g), 4-chlor-2,6-dimethylfenol (0,0038 mol), dimethylsulfoxid (2 ml) a 1 ml roztoku triflátu stříbrného (0,075 g) v dimethylsulfoxidu (1 ml). Do směsi zavádí argon 1 minutu argon a směs se pak zahřívá 20 hodiny na 95 °C. Vzorek se pak filtruje se a promyje N,N-dimethylformamidem (2 x), vodou (3 x), N,N-dimethylformamidem (2 x), methanolem (1 x) a CH₂Cl₂ (3 x). Vzorek se pak štěpí 10% trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu (3 ml), získá se 0,0043 g 4-[[4-amino-6-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu.

Příklad 1.B18

Do baňky se v atmosféře argonu předloží meziprodukt 17 (0,00752 mol), N,2,4,6-tetramethylbenzenamin (0,00752 mol) v 1,4-dioxanu (20 ml) a N,N-diisopropylethylamin (0,00752 mol). Reakční směs se 20 hodin míchá a zahřívá k varu, rozpouštědlo se pak odpaří a zbytek se převede do tlakové nádoby obsahující 0,5M roztok NH₃ v 1,4-dioxanu (0,005 mol) a 2,0M roztok NH₃ ve 2-propanolu (0,040 mol). Směs se zahřívá 24 hodin na 115 °C, rozpouštědlo se pak odpaří, zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje se 1N roztokem NaOH a vodou, vysuší uhlíčitánem draselným, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se dvakrát rekrystalizuje z acetonitrilu, oddělí se filtrací a vysuší, získá se 1,0 g

(37 %) 4-[[4-amino-6-[methyl-(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (sloučenina 76).

Příklad 1.B19

K roztoku 4,6-dichlor-N-(2,6-dibrom-4-methylfenyl)-1,3,5-triazin-2-aminu (0,00651 mol) v 1,4-dioxanu (30 ml) se postupně přidá 4-aminobenzonitril (0,0066 mol) a N,N-diisopropylethylamin (0,0066 mol) a čirý roztok se 4 dny zahřívá k varu. Reakční směs se přes noc nechá ochladnout na teplotu místnosti a směs se zředí ethylacetátem a přidá se chladný 1M roztok NaOH. Vrstvy se oddělí, organická fáze se extrahuje 1M roztokem NaOH. Spojené vodné fáze se upraví pevným NaOH na pH > 10 a promyjí se ethylacetátem (2 x). Spojené organické fáze se vysuší, filtrují a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: dichlormethan). Požadované frakce se spojí a odpaří, převrství CH₃CN, oddělí filtrací a vysuší, získá se 0,30 g (8,0 %) 4-[[4-amino-6-[(2,6-dibrom-4-methylfenyl)-amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu.

Příklad 1.B20

Do reakční nádoby se v atmosféře argonu předloží meziprodukt 17, 1-(2,3-dihydro-4-hydroxy-7-methyl-1H-inden-5-yl)-ethanon, CS₂CO₃ a 1,4-dioxan a směs se 48 hodin za mírného míchání zahřívá na 100 °C. Vzorek se ochladí a přidá se roztok NH₃ v isopropanolu. Reakční směs se zahřívá 48 hodin v utěsněné zkumavce na 100 °C, pak se ochladí a přidá se voda (3 ml) za účelem rozpouštění CS₂CO₃. Vzorek se filtruje a čistí HPLC, získá se 4-[(4-((5-acetyl-2,3-dihydro-7-methyl-1H-inden-4-yl)oxy)-6-amino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu.

1.C. Aktivita sloučenin vzorce (I-A) proti HIV

Příklad 1.C.1

Pro in vitro hodnocení účinků proti HIV se použije rychlý, citlivý a automatizovaný testovací postup. Jako cílový buněčný kmen slouží HIV-1 transformované T4-buňky MT-4, u kterých byla popsána (Koyanagi a kol., Int. J. Cancer 36, 445-451, 1985) vysoká citlivost a náchylnost na HIV infekci. Jako koncový bod se použije inhibice HIV-indukovaných cytopatických účinků. Živost HIV-infikovaných buněk i buněk s nepravou infekcí se stanoví spektrofotometricky prostřednictvím in situ redukce 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromidu (MTT). Koncentrace sloučenin, která sníží absorbanci kontrolního vzorku s nepravou infekcí na 50 % se považuje za 50% cytotoxickou koncentraci (CC_{50} v μM). Procento ochrany dosažené sloučeninou u HIV-infikovaných buněk se vypočte následujícím vzorcem:

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

$(OD_T)_{HIV}$ je optická hustota naměřená při dané koncentraci testované sloučeniny u HIV-infikovaných buněk;

$(OD_C)_{HIV}$ je optická hustota naměřená u kontrolních neošetřených buněk s HIV infekcí

$(OD_C)_{nepravé}$ optická hustota naměřená u kontrolních neošetřených buněk s nepravou infekcí

Všechny hodnoty optické hustoty jsou stanoveny při vlnové délce 540 nm. Dávka působící 50% ochranu podle výše uvedeného vzorce se definuje jako 50% inhibiční koncentrace (IC_{50} v μM). Poměr CC_{50} k IC_{50} se definuje jako index selektivity (SI). Sloučeniny vzorce (I-A) prokázaly efektivní inhibici HIV-1. Konkrétní hodnoty IC_{50} , CC_{50} a SI jsou uvedeny níže v tabulce 1.

Tabulka 1

Číslo slouč.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
3	0,027	49,7	1860
4	0,016	37,4	2558
8	0,315	>100	>317
9	0,094	56,2	598
10	0,020	24,4	1192
11	0,037	58,6	1587
14	0,005	7,8	1557
12	0,003	9,0	2857
13	0,006	53,6	8642
5	0,017	50,6	2910
6	0,035	12,2	346
1	0,001	47,9	59935
2	0,042	43,4	1038
15	0,004	>100	>27027
16	0,058	45,2	786
7	0,518	52,0	100
17	0,001	2,08	2314
31	0,0006	1,3	2111
19	0,0007	0,8	1153
20	0,0029	>100	>34482
21	0,0012	>100	>83333
22	0,0032	8,7	2716
23	0,0085	19,9	2347
24	0,001	1,4	1367
25	0,0004	4,7	11632
26	0,0006	5,8	9641
54	0,003	33,8	10899
55	0,005	49,9	10187
28	0,0063	45,8	7275
29	0,0007	0,5	705
30	0,0036	>100	>27777
34	0,010	>100	>9523
35	0,0021	1,9	911
36	0,0033	5,2	1580
37	0,0030	9,6	3188
38	0,0028	0,4	144
39	0,0031	4,8	1547
41	0,011	8,7	771

Číslo slouč.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
42	0,0011	>100	>90909
43	0,0026	0,4	151
44	0,0008	0,4	541
45	0,012	9,3	753
46	0,002	0,4	208
47	0,010	>100	>9803
48	0,0031	2,2	711
51	0,0027	2,1	767
52	0,0007	0,4	619
18	0,0035	48,1	13743
32	0,0022	11,1	5064
33	0,0006	7,7	12783
50	0,0031	5,8	1885
40	0,075	0,8	10
27	0,022	>100	4555
53	0,0034	18,6	5476
69	0,002	1,7	859
71	0,004	57,3	13349
56	0,001	44,0	33826
57	0,001	6,3	4480
58	0,006	8,1	1372
59	0,004	40,6	11285
60	0,001	7,6	7614
66	0,001	32,1	24712
67	0,005	>10,0	>1851
68	0,002	12,2	6102
73	0,003	48,0	16561
74	0,001	48,5	80824
75	0,010	8,2	860
76	0,003	51,7	16164
77	0,001	5,9	11848
78	0,003	47,0	17431
70	0,007	30,0	4534
72	0,001	54,1	45129

2. Sloučeniny vzorce I-B

2.A. Příprava meziproduktů

Příklad 2.A1

Reakce se provádí v atmosféře argonu.

K roztoku 5-brom-2,4-dichlorpyrimidinu (0,00439 mol) v 1,4-dioxanu (5 ml) se přidá roztok 2,4,6-trimethylbenzenaminu (0,00461 mol) v 1,4-dioxanu (5 ml). Pak se přidá N,N-bis(1-methylethyl)ethanamin (0,00548 mol) a reakční směs se 20 hodin míchá a zahřívá k varu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, filtruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: 1:5, 1:2 a 1:1 CH_2Cl_2 :hexan). Spojením a odpařením dvou skupin čistých frakcí se získá 0,35 g (24 %) 5-brom-4-chlor-N-(2,4,6-trimethylfenyl)-2-pyrimidinaminu (meziprodukt 1) a 0,93 g (65 %) 5-brom-2-chlor-N-(2,4,6-trimethylfenyl)-4-pyrimidinaminu (meziprodukt 2).

Příklad 2.A2

a) Tavenina 4-hydroxy-5-chlor-2-methylthiopyrimidinu (0,0156 mol) a 4-aminobenzonitrilu (0,078 mol) se míchá při 180-200 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs se ochladí a postupně převrství vroucím dichlormethanem a CH_3CN za získání sloučeniny s 95% čistotou, která se vysuší. Získá se 1,27 g (33 %) 4-[(5-chlor-4-hydroxy-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrilu (meziprodukt 3; teplota tání >300 °C).

b) K meziproduktu 3 (0,0028 mol) se přidá POCl_3 (10 ml), baňka se opatří zpětným chladičem a směs se zahřívá 35 minut na $80\text{ }^\circ\text{C}$. Směs se pak nalije na led a výsledná sraženina se oddělí a promyje vodou (50 ml). Vzorek se vysuší a jeho frakce se chromatograficky čistí na silikagelu. Čistě frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 4-[(4,5-dichlor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (meziprodukt 4).

c) Směs meziproduktu (4; 0,0132 mol), tetrahydrofuranu (75 ml) a dichlormethanu (10 ml) se míchá 15 minut. Pak se pomalu přidá HCl v diethyletheru (0,0145 mol) a směs se míchá 5 minut. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku, získá se 3,98 g monohydrochloridu 4-[(4,5-dichlor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrilu (meziprodukt 5).

Příklad 2.A3

a) Do baňky se v atmosféře argonu předloží 2,4,5,6-tetrachlorpyrimidin (0,0134 mol), 1,4-dioxan (30 ml), 2,4,6-trimethylanilin (0,0134 mol) a N,N -bis(1-methylethyl)ethanamin (0,0136 mol) a směs se míchá 16 hodin při teplotě $55\text{ }^\circ\text{C}$. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a pak se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: CH_2Cl_2 /hexan 1/4, pak 1/2). Požadované frakce se spojí, rozpouštědlo se odpaří, získá se 0,15 g 4,5,6-trichlor- N -(2,4,6-trimethylfenyl)-2-pyrimidinaminu (meziprodukt 6) a 3,15 g 2,5,6-trichlor- N -(2,4,6-trimethylfenyl)-4-pyrimidinaminu (meziprodukt 7).

b) Směs meziproduktu 7 (0,00474 mol) a 2,0M roztoku NH_3 ve 2-propanolu (20 ml) se 40 hodin zahřívá v tlakové nádobě na teplotu $75\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$. Teplota se zvýší na $110\text{--}115\text{ }^\circ\text{C}$ a rozpouštědlo se odpaří za získání 1,85 g zbytek. Vzorek se zahřívá 18 hodin s 0,5M roztokem NH_3 v 1,4-dioxanu (20 ml) na $125\text{ }^\circ\text{C}$. Rozpouště-

dlo se odpaří, získá se 1,7 g směsi dvou izomerů, tj. 2,5-dichlor-N4-(2,4,6-trimethylfenyl)-4,6-pyrimidindiaminu (meziprodukt 8) a 5,6-dichlor-N4-(2,4,6-trimethylfenyl)-2,4-pyrimidindiaminu (meziprodukt 9).

Příklad 2.A4

a) Směs 4-[(1,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrilu (0,12 mol) a POCl_3 (90 ml) se 20 minut míchá a zahřívá k varu v atmosféře argonu. Reakční směs se pomalu nalije do 750 ml směsi vody a ledu a pevná látka se oddělí filtrací a pak se suspenduje v 500 ml vody a pH suspenze se neutralizuje přidáním 20% roztoku NaOH. Pevná látka se opět oddělí filtrací, suspenduje ve 200 ml 2-propanonu a přidá se 1000 ml CH_2Cl_2 . Směs se zahřívá, dokud se pevná látka nerozpustí. Po ochlazení na teplotu místnosti se vodná vrstva oddělí a organická vrstva se vysuší. Během odstraňování sušidla filtrací vznikne ve filtrátu bílá pevná látka. Další chlazení filtrátu v mrazáku a následná filtrace poskytne 21,38 g (77,2 %) 4-[(4-chlor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (meziprodukt 10).

b) Směs meziproduktu 10 (0,005 mol), 1-brom-2,5-pyrrolidindionu (0,006 mol) a trichlormethanu (10 ml) se v utěsněné zkumavce zahřívá přes noc na 100 °C. Reakční směs se nechá ochladnout na teplotu místnosti, přidají se 2 g silikagelu a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: CH_2Cl_2 /hexan 9/1). Čistě frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 1,31 g (84,5 %) 4-[(5-brom-4-chlor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrilu (meziprodukt 11).

Příklad 2.A5

Do baňky se v atmosféře argonu předloží 4-amino-2,5,6-trichlorpyrimidin (0,08564 mol), 4-aminobenzonitril (0,1071 mol),

1-methyl-2-pyrrolidinon (17 ml) a 1M roztok HCl v diethyletheru (85,6 ml). Směs se zahřívá na olejové lázni na 130 °C v proudě dusíku, dokud se ether neodpaří. Pak se přidá dalších 10 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu a směs se zahřívá 16 hodin v atmosféře argonu na 145 °C. Pak se přidá 1,4-dioxan a směs se zahřívá k varu, ochladí, pak filtruje, filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje 1N roztokem NaOH a pak se filtruje. Pevná látka se rozpustí ve 2-propanonu, odpaří na silikagelu a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1-3 % 2-propanonu v hexanu. Čistě frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 1,63 g (6,8 %) 4-[(4-amino-5,6-dichlor-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrilu (meziprodukt 12).

2.B. Příprava finálních sloučenin vzorce (I-B)

Příklad 2.B1

a) Do baňky obsahující meziprodukt 1 (0,00107 mol) se v atmosféře argonu přidá ether. K tomuto homogennímu roztoku se přidá 1M roztok HCl v diethyletheru (0,00109 mol), rozpouštědlo se odpaří a přidá se 1,4-dioxan (35 ml) a 4-aminobenzonitril (0,00322 mol). Reakční směs se 4 dny míchá a zahřívá k varu. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří za získání 0,79 g žlutého oleje. Olej se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi. Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se zbytek 1 a 2. Zbytek 1 se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: 0 a 2 % CH₃OH:CH₂Cl₂). Čistě frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 0,0079 g (2,0 %) 4-[[5-chlor-2-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (sloučenina 1). Zbytek 2 se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: 0 a 2 % CH₃OH:CH₂Cl₂). Čistě frakce se spojí a rozpouštědlo se od-

paří, získá se 0,0044 g (1,0 %) 4-[[5-brom-2-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (sloučenina 2).

b) Do baňky obsahující meziproduct 2 (0,00285 mol) se přidá ether a k tomuto homogennímu roztoku se přidá 1M roztok HCl v diethyletheru (0,00855 mol). Rozpouštědlo se odpaří a přidá se 1,4-dioxan (20 ml). Nakonec se přidá 4-aminobenzonitril (0,00291 mol) a 1,4-dioxan (15 ml) a reakční směs se 7 dní míchá a zahřívá k varu. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje 1M roztokem NaOH a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (10 ml), sraženina se oddělí filtrací a vysuší, získá se 0,15 g (13 %) 4-[[5-brom-4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (sloučenina 3).

Příklad 2.B2

a) Směs meziproductu 8 a meziproductu 9; 3:1 [připraví se v příkladu A3b] a 4-aminobenzonitrilu (0,01422 mol) se zahřívá v tlakové nádobě 5 hodin na 180 °C. Vzorek se roztřepe mezi dichlormethan a zředěný roztok hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se K₂CO₃, filtruje a odpaří. Pak se míchá v CH₃CN, výsledná sraženina odstraní filtrací. Filtrát se dále čistí pomocí HPLC na reverzní fázi. Čistě frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 0,17 g 1:1 trifluoracetátu 4-[[4-amino-5-chlor-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (sloučenina 4).

Příklad 2.B3

K suspenzi meziproductu 4 (0,003 mol) v 5 ml 1,4-dioxanu (5 ml) se přidá 1M roztok HCl v diethyletheru (0,0045 mol) a směs se míchá v atmosféře argonu v utěsnitelné zkumavce. Směs se zahřeje za odpaření diethyletheru a přidá se 2,4,6-trimethylbenzen-

amin (0,009 mol). Zkumavka se utěsní a reakční směs se zahřívá 12 hodin na 150 °C. Reakční směs se nechá ochladnout na teplotu místnosti a postupně se přidá silikagel (2,2 g) a CH₃OH (50 ml). Po odpaření rozpouštědla se zbytek chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 99,5:0,45:0,05 až 99:0,9:0,1). Čistě frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, zbytek se vysuší, získá se 0,80 g (73,4 %) 4-[[5-chlor-4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitrilu (sloučenina 5).

Příklad 2.B4

Směs meziprojektu 5 (0,0025 mol) a 2,6-dibrom-4-methylbenzen-aminu (0,0075 mol) a 1,3-dioxanu (5,0 ml) se v utěsněné zkumavce v atmosféře argonu míchá a zahřívá 16 hodin na 160 °C. Reakční směs se zahustí na rotační vakuové odparce na silikagelu (2,0 g). Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent 1:1 hexan:CH₂Cl₂; čistý CH₂Cl₂; 0,5 %, 1 % (10% NH₄OH v CH₃OH) v CH₂Cl₂) za dosažení 90% čistoty. Rekrytalizace poskytne 0,15 g (12,2 %) 4-[[5-chlor-4-[(2,6-dibrom-4-methylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (sloučenina 10; čistota 95 %). Ex

Příklad 2.B5

Do suspenze 2,4,6-trimethylfenolu (0,0075 mol) v 1,4-dioxanu (5 ml) v utěsněné zkumavce se v atmosféře argonu přidá NaH (0,0075 mol, 60% disperze v oleji). Směs se míchá 15 minut a pak se přidá meziprojekt 4 (0,0025 mol). Zkumavka se utěsní a reakční směs se zahřívá 15 hodin na 150 °C. Reakční směs se nechá ochladnout na teplotu místnosti, pak se přidá silikagel (2,0 g) a odpaří se rozpouštědlo. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient dichlormethan:hexan 9:1 až 100:0; pak CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 100:0:0 až 97:2,7:0,3). Čistě frakce se

spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se vysuší, získá se 0,73 g (80,2%) 4-[[5-chlor-4-(2,4,6-trimethylfenoxy)-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitrilu (sloučenina 6).

Příklad 2.B6

K suspenzi 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzonitrilu (0,003 mol) v 1,4-dioxanu (3 ml) v utěsnitelné zkumavce se přidá v atmosféře argonu NaH (60% suspenze v oleji; 0,003 mol) a 1-methyl-2-pyrrolidinon (3 ml). Po úniku vodíku se přidá meziproduct 11 (0,001 mol). Zkumavka se utěsní a reakční směs se zahřívá 16 hodin na teplotu 160 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti, převede do zkumavky a zředí methanolem (20 ml). Pak se po kapkách přidá voda (200 ml), vodná směs se extrahuje směsí CH_2Cl_2 - CH_3OH 90/10 (3 x 300 ml). Organická vrstva se oddělí, vysuší, filtruje a zakotví an silikagel (1 g). Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ od 100/0/0 do 98/1,8/0,2). Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, zbytek se převrství horkým CH_3CN , oddělí filtrací a pak vysuší, získá se 0,20 g (47,6 %) 4-[[5-brom-4-(4-kyano-2,6-dimethylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (sloučenina 17).

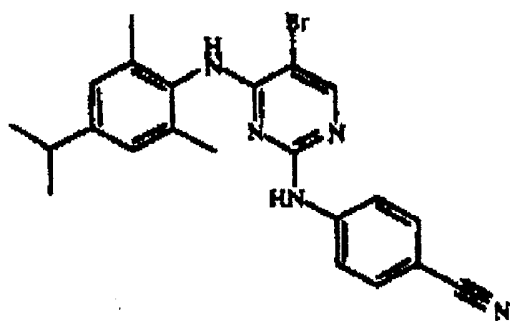
Příklad 2.B7

Do tlakové nádoby se v atmosféře argonu předloží meziproduct 12 (0,00286 mol), 4-kyano-2,6-dimethylanilin (0,00571 mol), 1M roztok HCl v diethyletheru (0,00140 mol) a 1,4-dioxan (8 ml). Reakční směs se zahřívá na olejové lázni v proudu dusíku do odpaření rozpouštědel. Pak se přidá 1-methyl-2-pyrrolidinon (3 ml) se přidá a reakční směs zahřívá 3 hodiny na 220-240 °C. Zahřívání pokračuje 6 hodin při 210-220 °C. Zbytek se rozpustí v 1,4-dioxanu, odpaří se, roztřepe mezi CH_2Cl_2 a 1N roztok NaOH,

filtruje, organická vrstva se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Požadovaná sloučenina se izoluje pomocí HPLC na reverzní fázi. Čisté frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, získá se 0,0165 g (1,1 % po lyofilizaci) 1:1 trifluoracetátu 4-[[4-amino-5-chlor-6-[(4-kyano-2,6-dimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (sloučenina 19).

Příklad 2.B8

Směs meziprojektu 11 (0,0011 mol), 2,6-dimethyl-4-(2-propyl)-benzenaminu (0,0011 mol), N,N,N',N'-tetramethyl-1,8-naftalendiaminu (0,0022 mol) a 1M roztoku HCl v etheru (2,3 ml; 0,0023 mol) a 1,4-dioxanu (25 ml) se 16 hodin míchá a zahřívá na 95 °C. Rozpouštědlo se odstraní na rotační vakuové odparce a zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi. Spojené frakce, které obsahují požadovaný produkt, se lyofilizují za získání 0,23 g (48 %) sloučeniny vzorce



; teplota tání 198-201 °C.

Příklad 2.B9

Ke směsi 4-amino-2,5-dimethyl-3,4-benzonitrilu (0,00219 mol) a 4-[[5-brom-4,6-dichlor)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (0,00218 mol) se přidá N,N-di(methylethyl)ethanamin (0,0024 mol). Reakční víálka se utěsní a za míchání se zahřívá 1,5 dne na 155-160 °C. Vzorek se ochladí na teplotu místnosti a chromatograficky se čistí na silikagelu (eluent: CH₂Cl₂). Čištění se dokončí pomocí preparativní HPLC za získání 0,05 g

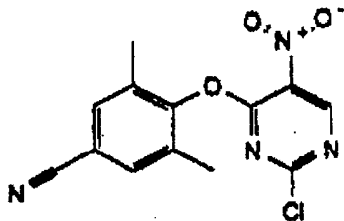
4-[[5-brom-4-chlor-6-[(4-kyano-2,6-dimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (5,0 %); teplota tání 259-260 °C.

Příklad 2.B10

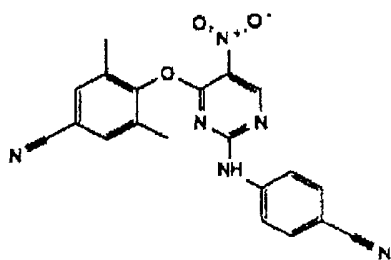
K roztoku 4-[[[(5-brom-4,6-dichlor)-2-pyrimidinylamino]benzonitrilu (0,00218 mol) v 1,4-dioxanu (10 ml) se postupně přidá 2,4,6-trimethylbenzenamin (0,0022 mol) a N,N-di(methylethyl)-ethanamin (0,0024 mol). Zkumavka se utěsní a suspenze se 90 hodin zahřívá na olejové lázni za míchání na 120-130 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se další N,N-di(methylethyl)ethanamin (15 ml) a vzorek se rezahřívá 64 hodin na teplotu 120-130 °C. Reakční směs se pak 6 dnů zahřívá na 150 °C. Vzorek se ochladí na teplotu místnosti, zředí se ethylacetátem a extrahuje se chladným 1M roztokem NaOH. Vodná fáze se promyje ethylacetátem, spojené organické fáze se vysuší a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: CH₂Cl₂). Vzorek se dále čistí preparativní HPLC za získání 0,53 g 4-[[[5-brom-4-chlor-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (54,9 %); teplota tání 220-221 °C.

Příklad 2.B11

Směs 4-aminobenzonitrilu (0,0043 mol) a (0,0021 mol) sloučeniny



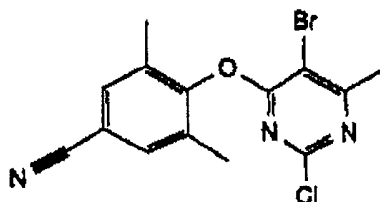
a 1,4-dioxanu (30 ml) se 16 hodin míchá při teplotě 100 °C. Rozpouštědlo se odstraní na rotační vakuové odparce a pevný zbytek se suší 16 hodin ve vakuu při 40 °C. Získá se 0,452 g sloučeniny vzorce



(55 %); teplota tání $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 2.B12

Do tlakové nádoby se předloží (0,00567 mol) sloučeniny vzorce



4-aminobenzonitril (0,01163 mol) a 1-methyl-2-pyrrolidinon (20 ml) a reakční směs se zahřívá 16 hodin na $140\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se acetonitril a voda. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací a rekrystalizuje z acetonitrilu za získání 1,27 g 4-[[5-brom-4-(4-kyano-2,6-dimethyl-fenoxy)-6-methyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (52); teplota tání $260\text{--}262\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 2.B13

Směs meziprojektu 11 (0,001 mol) a 2,6-dimethyl-4-aminobenzonitrilu (0,00473 mol) se za míchání zahřívá 16 hodin na $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vzorek se rozpustí v CH_3OH a odpaří na silikagelu (1 g). Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1:1 hexan:dichlormethan, 4:1 dichlormethan:hexan a nakonec čistým dichlormethanem (2 l). Požadované frakce se odpaří a zbytek se suší 16 hodin ve vakuu při $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Získaný produkt se rozpustí v dichlormethanu a převede do 4ml viálky a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 0,120 g 4-[[5-brom-6-[(4-kyano-2,6-dimethyl-

fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (28,6 %); teplota tání 277-280 °C.

Příklad 2.B14

Směs 4-[[5-brom-4-(4-kyano-2,6-dimethylfenoxy)-6-chlor-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (0,00250 mol) a 0,5M roztoku NH_3 v 1,4-dioxanu (0,015 mol) se zahřívá v tlakové nádobě 4 dny na teplotu 150 °C. Vzorek se nechá stát 2 dny při teplotě místnosti, pak se pomalu přidá voda, dokud nevznikne sraženina. Směs se míchá 2 hodiny a pak se filtruje. Pevná látka se rekrystalizuje z CH_3CN za získání 0,58 g frakce 1 a filtrát se odpaří za získání frakce 2. Obě frakce se spojí a chromatograficky se čistí na silikagelu za eluce dichlormethanem. Požadované frakce se po odpaření rekrystalizují z CH_3CN za získání 0,44 g 4-[[4-amino-5-brom-6-(4-kyano-2,6-dimethylfenyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (40,5 %). Vzorek se suší 16 hodin ve vakuu 25 Pa (0,2 mm Hg) při 80 °C.

Příklad 2.B15

Do tlakové nádoby se předloží 4-[[5-brom-4-(4-kyano-2,6-dimethylfenoxy)-6-chlor-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,000660 mol), tetrahydrofuran (1 ml) a 1-pyrrolidinethanamin (0,00198 mol). Směs se zahřívá 16 hodin na 75 °C. Pak se přidá dichlormethan a směs se promyje vodou, vysuší, filtruje a filtrát se odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1:9 methanol:methylenchlorid poskytne pevnou látku, která se rozpustí v CH_3CN . Pak se přidá 1,0M roztok HCl v diethyletheru (0,48 ml) a směs se ochladí v ledu. Filtrace poskytne 0,19 g 1:1 hydrochloridu 4-[[5-brom-4-(4-kyano-2,6-dimethylfenoxy)-6-[(1-pyrrolidinyl)ethylamino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (50,6 %); teplota tání 208-210 °C.

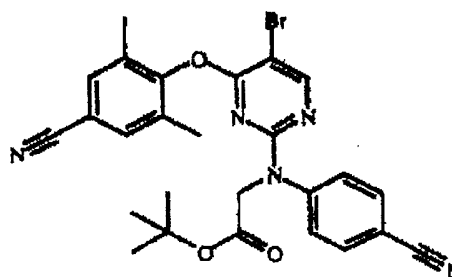
Příklad 2.B16

Do tlakové nádoby se předloží 4-[(5-brom-4-(4-kyano-2,6-dimethylfenoxy)-6-chlor-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,00064 mol), tetrahydrofuran (3 ml), O-methylhydroxylamin (0,06 g), 1N roztok NaOH v tetrahydrofuranu (0,00067 mol). Reakční směs se míchá 3 dny při teplotě místnosti, pak 1 den při teplotě 75 °C, 1 den při teplotě 90 °C a 2 dny při teplotě 110 °C. K O-methylhydroxylaminu (0,60 g) se přidá tetrahydrofuran (4 ml) a 50% NaOH (0,00719 mol). Kapalina se dekantuje do reakční baňky a reakční směs se zahřívá 3 dny na teplotu 110 °C. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší síranem sodným, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Čistě frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z CH_3CN , oddělí se filtrací a vysuší, získá se 0,15 g 4-[(5-brom-4-(4-kyano-2,6-dimethylfenoxy)-6-(methoxyamino)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (51 %); teplota tání 185-186 °C. Vzorek se suší 16 hodin při 80 °C ve vakuu 25 Pa (0,2 mm Hg).

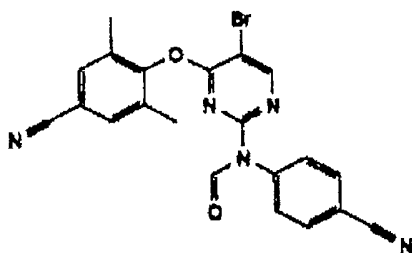
Příklad 2.B17

a) n-Butyllithium (2,0 ml, 0,005 mol) se při 0 °C přidá k míchanému roztoku 1-(methylethyl)-2-propanaminu (0,70 ml, 0,005 mol) v tetrahydrofuranu (300 ml). Směs se míchá a chladí 30 minut a pak se přidá sloučenina 17 (0,005 mol). Výsledná směs se za chlazení míchá 30 minut a pak se přidá 1,1-dimethylethyl bromacetát (1,5 ml, 10 mmol) a směs se vytemperuje na teplotu místnosti. Reakční směs se míchá tři hodiny. Do jiné baňky se předloží roztok 1-(methylethyl)-2-propanaminu (0,70 ml, 5 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml) a za míchání při 0 °C se

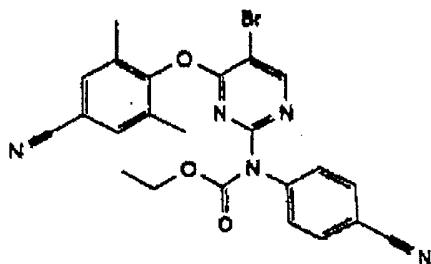
přidá n-butyllithium (2,0 ml, 5 mmol). Směs se míchá 30 minut a pak se přidá do výše uvedené reakční směsi, která má teplotu místnosti. Tento postup se opakuje. Reakční směs se rozloží 0,5 ml H₂O, vzorek se zahustí na rotační vakuové odparce na silikagelu a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 0, 10, 20 % ethylacetátu v hexanu. Získá se bílá pevná látka (teplota tání 195-197 °C) vzorce:



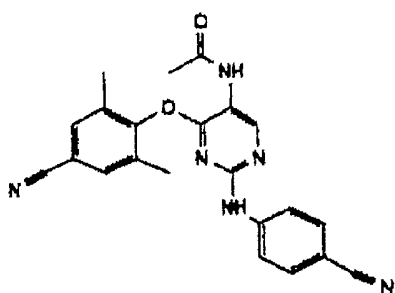
b) K suspenzi sloučeniny 17 ve 40 ml N-methylformamidu se přidá 0,24 g NaH. Perlící směs se míchá 90 minut. Pak se připraví roztok 1,4-dichlor-1,4-butandionu v 10 ml N,N-dimethylformamidu a ochladí se v ledové lázni. Do chlazeného roztoku 1-(methyl-ethyl)-1-propanaminu se pak přidá směs připravená ze sloučeniny 17 a a roztok vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se 42 hodin. pak se přidá dalších 0,24 g NaH a reakční směs se míchá 3 dny. Pak se zředí etherem a nalije do ledu. Sraženina se oddělí filtrací, dvoufázový filtrát se oddělí a kyselá vodná frakce se extrahuje dvakrát etherem. Spojené etherové frakce se promyjí malými objemy destilované vody a vysuší se. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu. Preperativní HPLC na reverzní fázi a lyofilizace příslušných frakcí poskytne 0,07 g (7,8 %, teplota tání 232-233 °C) sloučeniny vzorce:



c) Do baňky se v atmosféře argonu předloží 60% NaH a tetrahydrofuran. Reakční směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti a pak se přidá sloučenina 17. Směs se míchá 1 hodinu a pak se přidá ethylkarbonchloridát. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se částečně rozpustí v dimethylsulfoxidu a filtruje se. Filtrát se chromatograficky čistí na reverzní fázi a pak lyofilizuje za získání 0,47 g (18 %) sloučeniny vzorce:



d) Směs 4-[[5-amino-4-(4-kyano-2,6-dimethylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (0,00147 mol), acetanhydridu (10 ml) a 2-propanonu (10 ml) se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Směs se pak zahřívá na 55 °C a přidají se další 3 ml acetanhydridu. Směs se míchá a zahřívá 18 hodin a pak se 6 dní míchá při teplotě místnosti. Vzorek se zahustí na rotační vakuové odparce a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 0, 0,5, 1, 1,5 a 2 % (10% NH_4OH v CH_3OH) a methylenchloridu. Produkt se 16 hodin suší ve vakuu při 60 °C, získá se sloučenina vzorce:



(teplota tání 290-295 °C)

Příklad 2.B18

Směs 4-[[4-(4-kyano-2,6-dimethylfenoxy)-5-nitro-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitrilu (0,0005 mol) a tetrahydrofuranu (20 ml) se přes noc hydrogenuje v přítomnosti 10% Pd/C (0,100 g). Po spotřebování 3 ekvivalentů H_2 (0,0015 mol) se katalyzátor se oddělí filtrací a filtrát se zahustí na rotační vakuové odparce a 16 hodin se suší ve vakuu při 40 °C. Získá se 0,15 g 4-[(5-amino-4-(4-kyano-2,6-dimethylfenoxy)-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitrilu (84 %); teplota tání >300 °C.

Příklad 2.B19

Směs 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-5-nitro-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (0,001 mol), 10% Pd/C (0,025 g), ethanolu (20 ml) a hydrazinu (0,030 mol) se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odstraní na rotační vakuové odparce a zbytek se převede do směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (1 ml). Pak se přidá druhý podíl hydrazinu (0,5 g) a reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá třetí podíl hydrazinu (0,5 ml) a reakční se míchá dalších 16 hodin při teplotě místnosti. Vzorek se zahustí na rotační vakuové odparce na silikagel (1 g) a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 0,5 %, 1,2 % a 10% (NH_4OH v CH_3OH) v dichlormethanu). Požadované frakce se čistí preparativní HPLC za získání 0,24 g 4-[[5-amino-4-[(2,4,6-trimethyl-

fenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (70 %); teplota tání 224-225 °C.

Příklad 2.B20

Směs sloučeniny 3 (0,001 mol), trimethylsilankarbonitrilu (0,0012 mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,020 g), CuI (0,010 g) a $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3 ml) se v uzavřené zkumavce zahřívá 10 hodin na 110 °C. Pak se přidá druhý podíl katalyzátoru $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,020 g), CuI (0,010 g) a $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3 ml) a reakční směs se míchá 10 hodin při teplotě 110 °C. Směs se zahustí na rotační vakuové odparce a zbytek se chromatograficky čistí HPLC na reverzní fázi. Požadované frakce se zahustí a prodem N_2 a pak se suší ve vakuu 16 hodin při 40 °C. Získá se 0,011 g 4-[[5-ethynyl-4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu; teplota tání 165-175 °C.

Příklad 2.B21

Směs sloučeniny 3 (0,000906 mol), tributylfenylstananu (0,000906 mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,002718 mol) a 1,4-dioxanu (3 ml) se v atmosféře dusíku v utěsněné zkumavce zahřívá 16 hodin na 110 °C. Reakční směs se ochladí a zahustí na rotační vakuové odparce. Vzorek se čistí preparativní HPLC na reverzní fázi, pak se vysuší v proudu argonu a pak ve vakuu. Získá se 0,0845 g 4-[[5-fenyl-4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu; teplota tání 209-214 °C.

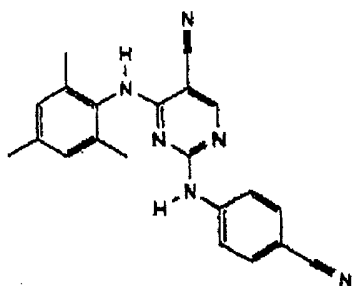
Příklad 2.B22

Směs sloučeniny 3 (0,001 mol), tetraethenylstananu (0,22 ml), 1,4-dioxanu (2 ml) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,112 g) se v utěsněné zkumavce v atmosféře argonu míchá a zahřívá 16 hodin na 100 °C. Pak se přidá další tetraethenylstanan a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a reakční směs se

opět míchá a zahřívá v atmosféře argonu. Reakční směs se pak zahustí na rotační vakuové odparce a čistí pomocí preparativní HPLC. Produkt se suší proudem dusíku a pak ve vakuu 4 hodiny při 60 °C za získání 0,422 g 4-[[5-ethenyl-4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu, teplota tání 237-242 °C.

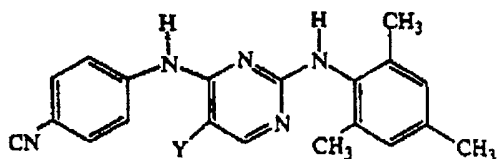
Příklad 2.B23

Směs sloučeniny 3 (0,001225 mol), CuCN (0,001470 mol) a N,N-dimethylformamidu (2 ml) se v utěsněné zkumavce v atmosféře argonu míchá a zahřívá 16 hodin na teplotu 160 °C. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí CH₂Cl₂/hexan 1/1 a pak čistým CH₂Cl₂. Požadované frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří a zbytek se při teplotě místnosti převrství dichlormethanem. Po vysušení ve vakuu (40 °C, 24 hodin) se získá 0,0864 g (24 %; teplota tání 254-259 °C) sloučeniny vzorce:



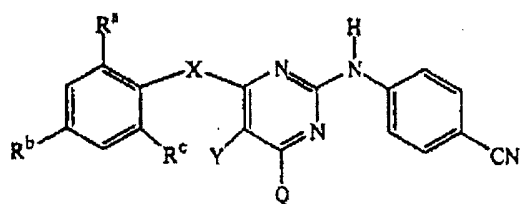
Tabulky 2, 3, 4 a 5 uvádí sloučeniny vzorce (I-B), které se připraví analogicky jako sloučeniny ve výše uvedených příkladech.

Tabulka 2



Číslo sloučeniny	Číslo příkladu	Y	Fyzikální data (teplota tání)
1	2.B1a	Cl	-
2	2.B1a	Br	227-228 °C
22	2.B11	NO ₂	224-226 °C

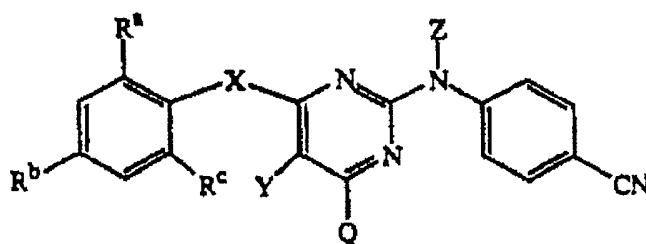
Tabulka 3



Č. slouč.	Č. př.	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	T _{tání} (°C)
3	2.B1b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Br	H	227-228
4	2.B2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	241-242
5	2.B3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	H	224-226
6	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	H	218-219
7	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S	Cl	H	264-266
8	2.B5	CH ₃	Br	CH ₃	O	Cl	H	237-238
9	2.B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Cl	H	217-219
10	2.B4	Br	CH ₃	Br	NH	Cl	H	262-263
11	2.B4	Br	Br	F	NH	Cl	H	20D-202
12	2.B4	CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	NH	Cl	H	214-215
13	2.B4	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	H	281-283
14	2.B4	Cl	Cl	CH ₃	NH	Cl	H	243-245
15	2.B5	Cl	Br	CH ₃	O	Cl	H	244-247
16	2.B5	CH ₃	Cl	CH ₃	O	Cl	H	232-235
17	2.B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	288-289
18	2.B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	H	283-284
19	2.B7	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	266-268
20	2.B3	Cl	Cl	CH ₃	NH	Br	H	253-254
21	2.B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Br	H	243-245
23	2.B23	CH ₃	CN	CH ₃	NH	CN	H	275-290
24	2.B23	CH ₃	Br	CH ₃	NH	CN	H	291-299
25	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	248-250
26	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	255-256
27	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH ₂	
28	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	213-214
29	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-C ₂ H ₅	263-264
30	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	NH ₂	272-274
31	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	NH ₂	199-202

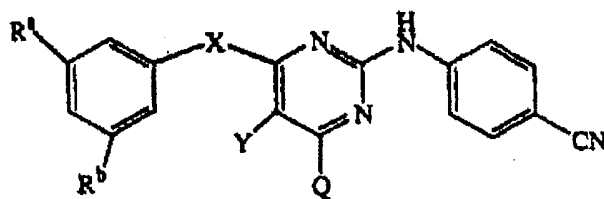
Č. slouč.	Č. př.	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	T _{tání} (°C)
32	2.B11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	NO ₂	H	>300
33	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	H	207-215
34	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Cl	225-226
35	2.B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Cl	273-276
36	2.B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Br	281-282
37	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Br	214-215

Tabulka 4



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

Tabulka 5



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

2.C. Farmakologické příklady

Příklad 2.C.1

Pro hodnocení in vitro aktivity sloučenin vzorce I-B proti HIV se použije stejný test jako u sloučenin vzorce I-A; příklad 1.C.1. Ukázalo se, že sloučeniny vzorce I-B účinně inhibují HIV-1. Konkrétní hodnoty IC₅₀, CC₅₀ a SI sloučenin vzorce I-B jsou uvedeny v tabulce 6 níže.

Tabulka 6

Číslo slouč.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
2	0,030	82,6	2730
3	0,006	4,4	738
1	0,004	10,9	2787
4	0,002	10,0	5555
5	0,002	0,4	178
6	0,009	>100	>11049
7	0,084	>100	>1182
8	0,012	>100	>8298
9	0,003	1,2	376

Číslo slouč.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
10	0,005	0,4	92
11	0,002	0,4	183
12	0,020	48,5	2393
13	0,0005	0,4	860
14	0,002	0,4	191
15	0,010	>100	>9661
16	0,010	>100	>10416
17	0,002	>10	>6451
18	0,001	>10	>7142

3. Sloučeniny vzorce I-C

V následujícím textu znamená „RT“ teplota místnosti, „THF“ je tetrahydrofuran a „EtOAc“ je ethylacetát.

3.A. Příprava meziproduktů

Příklad 3.A.1

Výchozí 2,4-dichlor-1,3,5-triazin se připraví s 34,8% výtěžkem podle publikace v Synthesis 1981, 907. K intenzívně míchanému roztoku 2,4-dichlor-1,3,5-triazinu (0,0238 mol) v 1,4-dioxanu (120 ml) se najednou přidá 4-aminobenzonitril (0,0240 mol) a k výsledné suspenzi se přidá N,N-bis(1-methylethyl)ethanamin (0,0241 mol). Reakční směs se míchá 48 hodin při teplotě místnosti, směs se pak zahustí ve vakuu a získá se viskózní oranžový olej, který se rozpustí v EtOAc a přidá se chladný 1M roztok NaOH. Vodná fáze se extrahuje EtOAc, spojené organická extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a filtrát se odpaří za získání 5,27 g žlutého prášku, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 100 % CH₂Cl₂ až 90:10 CH₂Cl₂/Et₂O. Čistě frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří za získání 3,87 g šedobílé pevné látky, která se rekrystalizuje z CH₃CN, oddělí filtrací a vysuší, získá se 3,57 g (64,8 %)

4-[(4-chlor-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzonitrilu
(meziprodukt 1).

3.B. Příprava finálních sloučenin

Příklad 3.B.1

Meziprodukt 1 (0,00160 mol) se částečně rozpustí za míchání v 1,4-dioxanu (10 ml) a postupně se přidá 2,4,6-trimethylbenzenamin (0,00164 mol) a N,N-bis(1-methylethyl)ethanamin (0,00164 mol) a výsledná suspenze se za míchání zahřívá k varu. Směs se vyčeří při 40-50 °C. Po 4,5 dnech varu se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí etherem a přidá se chladný 1M roztok NaOH. Pak se přidá EtOAc za účelem rozpuštění všech pevných podílů mezi 2 vrstvy. Organická fáze se oddělí a extrahuje chladným 1M roztokem NaOH. Spojené vodné frakce se promyjí EtOAc a pH se upraví pomocí pevného NaOH na >10. Spojené organické fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu za získání 0,60 g hnědého vosku, který se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: 100 % CH₂Cl₂, až 80:20 CH₂Cl₂/Et₂O). Čistě frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří za získání 0,40 g bílého vosku, který se rekrystalizuje z CH₃CN. Sraženina se oddělí filtrací a vysuší, získá se 0,24 g (45,4 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (sloučenina 1).

Příklad 3.B.2

Do baňky opatřené přikapávací nálevkou se předloží NaH (0,0025 mol) a THF (5 ml). Pak se během 15 minut za míchání přikape roztok 2,4,6-trimethylfenolu (0,00206 mol) v THF (15 ml). Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti a pak se na jednu přidá meziprodukt 1 (0,00203 mol). Reakční směs se míchá 4 dny, pak se rozloží nalitím na led (75 ml). Když led roztaje,

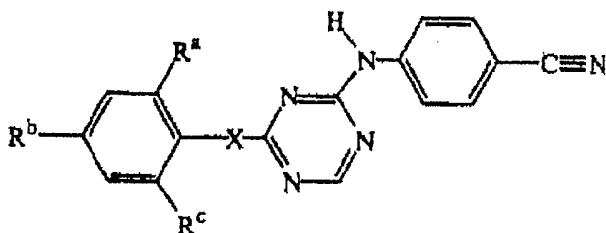
vznikne malé množství sraženiny. Ke směsi se přidá Et_2O a EtOAc a frakce se oddělí. pH vodné fáze se zvýší na >10 přidáním pevného NaOH a směs se extrahuje EtOAc . Spojené organické fáze se promyjí chladným 1M roztokem NaOH a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Zahuštění ve vakuu poskytne 0,65 g bílého prášku, tato frakce se rekrystalizuje z CH_3CN , oddělí filtrací a vysuší, získá se 0,50 g (74,4 %) 4-[[4-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (sloučenina 2).

Příklad 3.B.3

K míchané směsi meziprojektu 1 (0,00203 mol) a 1,4-dioxanu (15 ml) se postupně přidá 2,4,6-trimethylbenzenthio (0,00204 mol) a N,N-bis(1-methylethyl)ethanamin (0,00207 mol) a směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá tetrahydrofuran (10 ml) a reakční směs se zahřívá 64 hodin k varu. Pak se ochladí na teplotu místnosti a zředí EtOAc a přidá se chladný 1M roztok NaOH . Vodná fáze se extrahuje EtOAc , když se před tím její pH upraví na >10 přidáním pevného NaOH . Spojené organické fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahustí za získání 0,75 g žlutého prášku. Zbytek se krystalizuje z CH_3CN , oddělí filtrací a vysuší, získá se 0,64 g (90,7 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)thio]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (sloučenina 3).

Tabulka 7 uvádí sloučeniny vzorce I-C, které se připraví postupem podle výše uvedených příkladů.

Tabulka 7



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

3.C. Farmakologický příklad

Příklad 3.C.1

Pro in vitro hodnocení aktivity sloučenin vzorce (I-C) proti HIV se použije stejný test jako u sloučenin vzorce I-A popsaný v příkladu 1.C.1. Sloučeniny vzorce I-C vykazují efektivní inhibici HIV-1. Konkrétní hodnoty IC₅₀, CC₅₀ a SI sloučenin vzorce I-C jsou uvedeny v tabulce 8 níže.

Tabulka 8

Číslo slouč.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
1	0,0004	9,1	
2	0,0006	>100	
3	0,0011	56,2	
4	0,0022	>100	

Číslo slouč.	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

4. Příprava částic podle předkládaného vynálezu

Směs 8 g sloučeniny 17 vzorce I-A a 12 g hydroxypropyl-methylcelulosy 2910 5 mPa.s (HPMC 2910 5 mPa.s) se míchá, dokud není homogenní. Směs se naplní do jednošroubového extrudéru

Gimac L/D 24:1 s následujícími provozními parametry: rychlost šroubu 30 otáček/min, rozmezí teploty 70 °C až 235 °C. Výtěžek je 17 g (85 %). Extrudát taveniny se mele a použije se frakce s velikostí částic do 150 µm (podmínka I bodu 6) a mezi 500 a 850 µm (podmínka II v bodu 6).

5. Tepelná stabilita antivirové sloučeniny v extrudátu taveniny
tepelná stabilita sloučenin 17 vzorce I-A po extruzi taveniny se stanoví pomocí HPLC (kapalinová chromatografie s vysokým rozlišením). Tímto způsobem nebyl zjištěn žádný rozklad antivirové sloučeniny, což potvrzuje tepelnou stability uvedené sloučeniny po extruzi taveniny.

6. Testování rozpustnosti

U frakcí extrudované taveniny popsanych v bodu 4 byla provedena studie in vitro rozpustnosti. Do rozpouštěcího média se přímo přidá 375 mg každé frakce. U frakce s velikostí částic mezi 500 a 850 µm se provede rovněž plnění do želatinových tobolek č. 0EL, které se pak vloží do rozpouštěcího média (III). Rozpouštěcím médiem bylo 900 ml 0,1N HCl při 37 °C v aparátu 2 (USP23, <711> Dissolution, str. 1791-17; rychlost lopatky 100 ot/min). Koncentrace aktivní složky 17 vzorce I-A rozpuštěné v testovacím médiu se stanoví po odebrání 3ml vzorku v uvedeném čase, filtrací vzorku na filtru millex-LCR, změřením jeho absorbance při 286 nm a následným vypočtením jeho koncentrace.

Byly získány následující výsledky:

Čas (min)	Procento rozpuštěné aktivní složky		
	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: sloučenina 17 vzorce I-A: HPMC 2910 5 mPa.s (hmotnostní poměr 1:1,5); frakce o velikosti částic do 150 μm

II: sloučenina 17 vzorce I-A: HPMC 2910 5 mPa.s (hmotnostní poměr 1:1,5); frakce o velikosti částic 500 až 850 μm

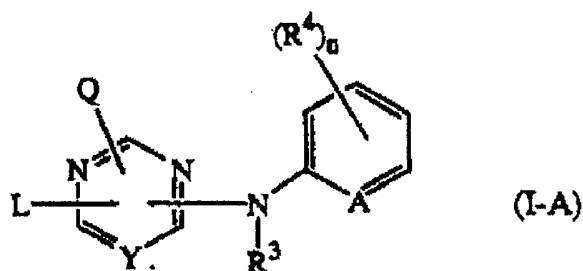
III: sloučenina 17 vzorce I-A; HPMC 2910 5 mPa.s (1:1,5 objemově); frakce o velikosti částic 500 až 850 μm v želatinových kapslích č. 0 EL

In vitro testy rozpustnosti frakcí extrudátu taveniny a frakce naplněné do želatinových tobolek ukazují, že po 60 minutách dojde k uvolnění minimálně 85 % látky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Částice v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahují pev-
nou disperzi, která obsahuje

a) antivirovou sloučeninu vzorce I-A



její N-oxid, farmaceuticky přijatelnou adiční sůl nebo stereo-
chemicky izomerní formu, kde

Y je skupina CR⁵ nebo atom dusíku;

A je skupina CH, CR⁴ nebo atom dusíku;

n je číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

Q je skupina -NR¹R², nebo pokud Y je CR⁵, pak Q může také být
atom vodíku;

R¹ a R² jsou každý nezávisle vybrán ze skupiny, kterou tvoří
atom vodíku, hydroxyskuina, C₁₋₁₂alkylová skupina, C₁₋₁₂alkyl-
oxyskupina, C₁₋₁₂alkylkarbonylová skupina, C₁₋₁₂alkyloxykarbonylo-
vá skupina, aryllová skupina, aminoskupina, mono- nebo di-
(C₁₋₁₂alkyl)aminoskupina, mono- nebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbo-
nylová skupina, kde uvedené C₁₋₁₂alkylové skupiny mohou být po-
případě každá individuálně substituovaná jedním nebo dvěma sub-
stituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydro-
xyskupina, C₁₋₆alkyloxyskupina, hydroxyC₁₋₆alkyloxyskupina, kar-
boxylová skupina, C₁₋₆alkyloxykarbonylová skupina, kyanoskupina,
aminoskupina, iminoskupina, aminokarbonylová skupina, amino-

karbonylaminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, arylová skupina a skupina Het; nebo

R^1 a R^2 mohou dohromady tvořit pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, azidoskupinu nebo mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)amino C_{1-4} alkylidenovou skupinu,

R^3 je atom vodíku, arylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná C_{1-6} alkyloxykarbonylovou skupinou; a

každý R^4 je nezávisle hydroxyskupina, atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, trihalogenmethylová skupina, trihalogenmethyloxyskupina, nebo pokud Y je skupina CR^5 , pak R^4 může být také C_{1-6} alkylová skupina substituovaná kyanoskupinou nebo aminokarbonylovou skupinou;

R^5 je atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina;

L je skupina $-X^1-R^6$ nebo skupina $-X^2-Alk-R^7$, kde

R^6 a R^7 jsou nezávisle fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluormethylová skupina; nebo pokud Y je skupina CR^5 , pak R^6 a R^7 mohou také být vybrány ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty, z nichž každý je nezávisle vybrán ze skupiny, kterou tvoří aminokarbonylová skupina, trihalogenmethyloxysku-

pina a trihalogenmethylová skupina; nebo pokud Y je atom dusíku, pak R^6 a R^7 mohou být také vybrány ze skupiny, kterou tvoří indanylová nebo indolylová skupina, kde každá indanylová nebo indolylová skupina mohou být substituovány jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina a trifluormethylová skupina;

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

Alk je C_{1-4} alkandiylová skupina; nebo

pokud Y je skupina CR^5 , pak skupina L může být také vybrána ze skupiny, kterou tvoří C_{1-10} alkylová skupina, C_{3-10} alkenylová skupina, C_{3-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina nebo C_{1-10} alkylová skupina substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří C_{3-7} cykloalkylová skupina, indanylová skupina, indolylová a fenylová skupina, kde uvedená fenylová skupina, indanylová a indolylová skupina mohou být substituované jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxyskupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, amiinokarbonylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, trihalogenmethylová skupina, trihalogenmethyloxyskupina a C_{1-6} alkylkarbonylová skupina;

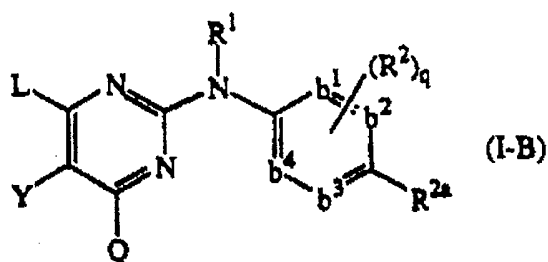
aryl je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle

vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluormethylová skupina;

Het je alifatický nebo aromatický heterocyklický zbytek; kde je uvedený alifatický heterocyklický zbytek vybrán ze skupiny, kterou tvoří pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, homopiperidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydrothienylová skupina, kde každý uvedený alifatický heterocyklický zbytek může být popřípadě substituovaný oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zbytek je vybrán ze skupiny, kterou tvoří pyrrolylová skupina, furanylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický heterocyklický zbytek může být popřípadě substituovaný hydroxyskupinou;

nebo

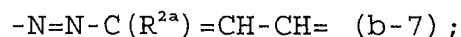
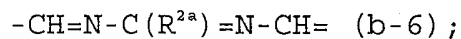
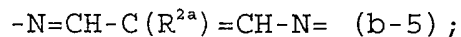
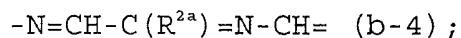
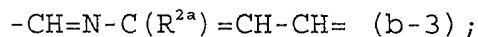
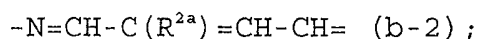
antivirovou sloučeninu vzorce I-B



nebo její N-oxidy, farmaceuticky přijatelné adiční soli, kvartérní aminy a její stereochemicky izomerní formy, kde

$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ je dvojvazný zbytek vzorce

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



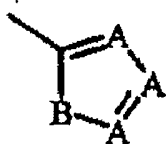
q je číslo 0, 1, 2; nebo, pokud je to možné, q je 3 nebo 4;

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

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

každý R^2 je nezávisle hydroxyskupina, atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina popřípadě substituovaná kyanoskupinou nebo skupinou $-C(=O)R^6$, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenů nebo kyanoskupinou, C_{2-6} alkynylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenů nebo kyanoskupinou, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina, polyhalogenmethylthioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina $-NH-S(=O)_pR^6$, skupina $-C(=O)R^6$, skupina

-NHC(=O)H, skupina $-C(=O)NHNH_2$, skupina $-NHC(=O)R^6-C(=NH)R^6$ nebo zbytek vzorce (c)



(c)

kde každé A nezávisle představuje atom dusíku, skupinu CH nebo skupinu CR^6 ;

B je skupina NH, atom kyslíku, atom síry nebo skupina NR^6 ;
p je číslo 1 nebo 2; a

R^6 je methylová skupina, aminoskupina, mono- nebo dimethyl-aminoskupina nebo polyhalogenmethylová skupina;

L je C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{2-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, kde každá uvedená alifatická skupina může být substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

- C_{3-7} cykloalkylová skupina
- indolylová skupina nebo isoindolylová skupina, každá popřípadě substituovaná jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxy-skupina a C_{1-6} alkylkarbonylová skupina
- fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina nebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh může být popřípadě substituova-

ný jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny uvedené u R^2 ; nebo

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

R^3 je fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina nebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh může být popřípadě substituovaný jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny uvedené u R^2 ; a

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

Q je atom vodíku, C_{1-6} alkylová skupina, atom halogenu, polyhalogen C_{1-6} alkylová skupina nebo skupina $-NR^4R^5$; a

R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxyskupina, C_{1-12} alkylová skupina, C_{1-12} alkyloxyskupina, C_{1-12} alkylkarbonylová skupina, C_{1-12} alkyloxykarbonylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)aminokarbonylová skupina, kde každá výše uvedená C_{1-12} alkylová skupina může být popřípadě individuálně substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, hydroxy C_{1-6} alkyloxyskupina, karboxylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, iminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina, polyhalogenmethylthioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina $-NH-S(=O)_pR^6$, skupina $-C(=O)R^6$, skupina $-NHC(=O)H$, skupina

$-C(=O)_2$, skupina $-NHC(=O)R^6$, skupina $-C(=NH)R^6$, arylová skupina a skupina Het; nebo

R^4 a R^5 mohou dohromady tvořit pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, azidoskupinu nebo mono- nebo di(C_{1-12} alkyl)amino C_{1-4} alkylidenovou skupinu;

Y je hydroxyskupina, atom halogenu, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, C_{2-6} alkynylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná kyanoskupinou nebo skupinou $-C(=O)R^6$, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina, polyhalogenmethylthioskupina, skupina $-S(=O)_pR^6$, skupina $-NH-S(=O)_pR^6$, skupina $-C(=O)R^6$, skupina $-NHC(=O)H$, skupina $-C(=O)NHNH$, skupina $-NHC(=O)R^6$, skupina $-C(=NH)R^6$ nebo arylová skupina;

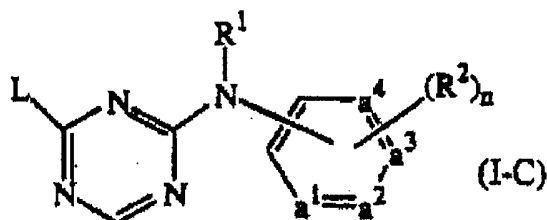
arylová skupina je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, polyhalogen C_{1-6} alkylová skupina a polyhalogen C_{1-6} alkyloxyskupina;

Het je alifatický nebo aromatický heterocyklický zbytek; uvedený alifatický heterocyklický zbytek je vybrán ze skupiny, kterou tvoří pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, homopiperidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydrothienylová skupina, kde každá uvedená alifatická heterocyklická skupina

může být popřípadě substituovaná oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zbytek je vybrán ze skupiny, kterou tvoří pyrrolylová skupina, furanylová skupina, thienylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a pyridazinylová skupina, kde každá uvedená aromatická heterocyklická skupina může být popřípadě substituovaná hydroxyskupinou;

nebo

antivirovou sloučeninu vzorce I-C



nebo její N-oxidy, farmaceuticky přijatelné adiční soli, kvartérní aminy a stereochemicky izomerní formy, kde

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojvazný zbytek vzorce

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

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

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

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

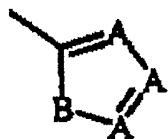
$-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-5);

n je 0, 1, 2, 3 nebo 4; a v případě, kdy $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je (a-1), pak n může být také 5;

R^1 je atom vodíku, arylová skupina, formylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina substituovaná formylo-

vou skupinou, C_{1-6} alkylkarbonylovou skupinou, C_{1-6} alkyloxykarbonylovou skupinou; a

každý zbytek R^2 je nezávisle hydroxyskupina, atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina popřípadě substituovaná kyanoskupinou nebo skupinou $-C(=O)R^4$, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{2-6} alkenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu nebo kyanoskupinou, C_{2-6} alkynylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu nebo kyanoskupinou, C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina, polyhalogenmethylthioskupina, skupina $-S(=O)_pR^4$, skupina $-NH-S(=O)_pR^4$, skupina $-C(=O)R^4$, skupina $-NHC(=O)H$, skupina $-C(=O)-NHC(=O)R^4$, skupina $-C(=NH)R^4$ nebo zbytek vzorce (c)



(c)

kde je každé A nezávisle atom dusíku, skupina CH nebo skupina CR^4 ;

B je skupina NH, atom kyslíku, atom síry nebo skupina NR^4 ;
p je číslo 1 nebo 2; a

R^4 je methylová skupina, aminoskupina, mono- nebo dimethylaminoskupina nebo polyhalogenmethylová skupina;

L je C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{2-10} alkynylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, kde každá uvedená alifatická skupina může být substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

- C_{3-7} cykloalkylová skupina
- indolylová skupina nebo isoindolylová skupina každá popřípadě substituovaná jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, polyhalogenmethylová skupina, polyhalogenmethyloxyskupina a C_{1-6} alkylkarbonylová skupina
- fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina nebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh může být popřípadě substituován jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny definované u R^2 ; nebo

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

R^3 je fenylová skupina, pyridinylová skupina, pyridinylová skupina, pyrazinylová skupina nebo pyridazinylová skupina, kde každý uvedený aromatický kruh může být popřípadě substituován jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny definované u R^2 ; a

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

aryl je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{1-6} alkyloxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, polyhalogen C_{1-6} alkylová skupina a polyhalogen C_{1-6} alkyloxyskupina;

s výhradou, že jsou vyjmuty sloučeniny, kde

- L je C_{1-3} alkylová skupina; R^1 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, ethylová skupina a methylová skupina; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojvazný zbytek vzorce (a-1); n je 0 nebo 1 a R^7 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru, atom chloru, methylová skupina, trifluormethylová skupina, ethyloxyskupina a nitroskupina; nebo
- L je skupina $-X-R^3$, X je skupina $-NH-$; R^1 je atom vodíku; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ je dvojvazný zbytek vzorce (a-1); n je 0 nebo 1 a R^2 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom chloru, methylová skupina, methyloxyskupina, kyanoskupina, aminoskupina a nitroskupina a R^3 je fenylová skupina, popřípadě substituovaná jedním substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří atom chloru, methylová skupina, methyloxyskupina, kyanoskupina, aminoskupina a nitroskupina;

a dále jsou vyjmuty sloučeniny

- N,N'-dipyridinyl-(1,3,5)-triazin-2,4-diamin;
- (4-chlorfenyl)-(4(1-(4-isobutylfenyl)-ethyl)-(1,3,5)triazin-2-yl)-amin

a

(b) jeden nebo několik farmaceuticky přijatelných polymerů rozpustných ve vodě.

2. Částice podle nároku 1 vyznačující se tím, že jejich velikost je menší než $1500 \mu m$.

3. Částice podle nároku 1 a 2 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina vzorce I-A, I-B nebo I-C je v nekrystallické fázi.

4. Částice podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m , že pevná disperze je ve formě pevného roztoku obsahujícího složky (a) a (b) nebo ve formě disperze, kde je amorfní nebo mikrokrystallická složka (a) nebo amorfní nebo mikrokrystallická složka (b) dispergována více nebo méně homogenně v pevném roztoku obsahujícím složku (a) a složku (b).

5. Částice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou vzorce I-A, I-B nebo I-C je

4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril,

4-[[4-amino-5-brom-6-(4-kyano-2,6-dimethylfenyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (R165335),

4-[[4-amino-5-chlor-6-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril,

4-[(5-chlor-4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl)-amino]benzonitril,

(4-[[5-brom-4-(4-kyano-2,6-trimethylfenyloxy)-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril,

(4-[[4-amino-5-chlor-6-[(4-kyano-2,6-dimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril,

(4-[[5-brom-6-[(4-kyano-2,6-dimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril,

(4-[[4-amino-5-chlor-6-(4-kyano-2,6-dimethylfenyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril,

(4-[[2-[(kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimethylbenzonitril nebo

4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril.

6. Částice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou vzorce I-A je

4-[[4-[(2,4,6-trimethylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril.

7. Částice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 v y z n a č u - j í c í s e t í m , že polymer rozpustný ve vodě je polymer, který má zdánlivou viskozitu 1 až 5000 mPa.s, když se rozpustí při 20 °C ve vodě s podílem hmotnost polymeru/objem vody 2 %.

8. Částice podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymer rozpustný ve vodě je vybrán ze skupiny, kterou tvoří

- alkylcelulosity, jako je methylcelulosa
- hydroxyalkylcelulosity, jako je hydroxymethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxybutylcelulosa
- hydroxyalkylalkylcelulosity, jako je hydroxyethylmethylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa
- karboxyalkylcelulosity, jako je karboxymethylcelulosa
- soli alkalických kovů a karboxyalkylcelulos, jako je karboxymethylcelulosa sodná
- karboxyalkylalkylcelulosity, jako je karboxymethylethylcelulosa
- estery karboxyalkylcelulos
- škroby
- pektiny, jako je karboxymethylamylopektin sodný
- deriváty chitinu, jako je chitosan
- di-, oligo- a polysacharidy, jako je trehalosa, cyklodextriny a jejich deriváty, alginová kyselina, její soli s alklickými kovy a amoniakem, karageny, galaktomanany, tragant, agar-agar, klovatina (arabská guma), guarová guma a xanthátová guma
- polyakrylové kyseliny a jejich soli
- polymethakrylová kyselina, její soli a estery, kopolymery methakrylátu
- polyvinylalkohol

- polyalkylenoxidy, jako je polyethylenoxid a polypropylenoxid a kopolymer ethylenoxidu a propylenoxidu.

9. Částice podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymer rozpustný ve vodě je hydroxypropyl methylcelulosa HPMC 2910 5 mPa.s.

10. Částice podle nároku 9 v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr složek (a):(b) je v rozmezí 1:1 až 1:899.

11. Částice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10 v y z n a č u j í c í s e t í m , že je lze získat extruzí taveniny složek a následným mletím a popřípadě prosíváním.

12. Částice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahují pevný roztok složený ze dvou dílů hmotnostních sloučeniny vzorce I-A, I-B nebo I-C a tří dílů hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosy HPMC 2910 5 mPa.s, které lze získat smícháním uvedených složek, extruzí směsi při teplotě v rozmezí 20 °C - 300 °C, mletím extrudátu a popřípadě prosíváním takto získaných částic.

13. Částice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále obsahují jednu nebo několik farmaceuticky přijatelných přísad.

14. Farmaceutická dávkovací forma v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství částic podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13.

15. Dávkovací forma podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m , že je upravena do tvaru tablet pro perorální podávání.

16. Dávkovací forma podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m , že umožňuje okamžité uvolnění sloučeniny vzorce I-A,

I-B nebo I-C po perorálním požití, přičemž uvedené částice jsou homogenně distribuovány ve směsi a ředidla a látky usnadňující vstřebávání.

17. Dávkovací forma podle nároku 15 nebo 16 v y z n a č u j í c í s e t í m , že je potažena filmem obsahujícím filmotvorný polymer, plasticizér a popřípadě barvivo.

18. Dávkovací forma podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m , že ředidlem je rozstříkem vysušená směs monohydrátu laktosy a mikrokrystalické celulosy v poměru 75:25 a látkou usnadňující vstřebávání je krospovidon nebo kroskarmelosa.

19. Dávkovací forma podle kteréhokoliv nároku 14 až 18 v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnost uvedených částic tvoří minimálně 40 % celkové hmotnosti dávkovací formy.

20. Způsob přípravy částic podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se složky nejdříve smíchají, pak se uvedená směs extruduje při teplotě v rozmezí 20 až 300 °C, extrudát se mele a částice se popřípadě prosívají.

21. Způsob přípravy farmaceutické dávkovací formy podle kteréhokoliv z nároků 14 až 18 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se smíchá terapeuticky účinné množství částic podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 s farmaceuticky přijatelnými přísadami a získaná směs se lisuje do tablet nebo plní do tobolek.

22. Částice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 pro použití při přípravě farmaceutické dávkovací formy v y z n a č u j í c í s e t í m , že tuto jednotlivou dávkovací formu lze uvedeným savcům podávat jednou denně.

23. Použití částic podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 pro přípravu farmaceutické dávkovací formy pro perorální podávání sav-

cům trpícím virovou infekcí v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že tuto jednotlivou dávkovací formu lze uvedeným savcům podá-
vat jednou denně.

24. Farmaceutický balíček pro komerční prodej v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že obsahuje obal a perorální dávkovací
formu sloučeniny vzorce I-A, I-B nebo I-C podle kteréhokoliv
z nároků 14 až 19 a spojenou s popisem uvedeného balíčku.