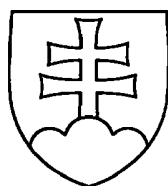


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 24. 3. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/079 632,
98201587.7 98203948.9
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 27. 3. 1998
14. 5. 1998, 25. 11. 1998
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: US, EP, EP
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 11. 6. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 06/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/EP99/02043
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO99/50250

(21) Číslo dokumentu:

1406-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 239/50
C07D 239/48
C07D 239/46
C07D 239/42
C07D 401/12
A61K 31/505

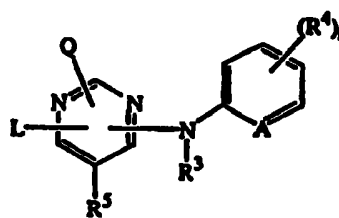
- (71) Prihlasovateľ: Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE;
(72) Pôvodca: Andries Koenraad Jozef Lodewijk Marcel, Beerse, BE;
De Corte Bart, Southampton, PA, US;
De Jonge Marc René, Tilburg, NL;
Heeres Jan, Vosselaar, BE;
Ho Chih Yung, Lansdale, PA, US;
Janssen Marcel August Constant, Vosselaar, BE;
Janssen Paul Adriaan Jan, Vosselaar, BE;
Koymans Lucien Maria Henricus, Retie, BE;
Kukla Michael Joseph, Maple Glen, PA, US;
Ludovici Donald William, Quakertown, PA, US;
Van Aken Koen Jeanne Alfons, Turnhout, BE;
(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov: Pyrimidínové deriváty inhibujúce HIV

(57) Anotácia:

Je opísané použitie zlúčenín vzorca (I) ich N-oxidov, farmaceuticky prijateľných kyslých adičných solí a ich stereochemicky izomérnych foriem, kde A je CH, CR⁴ alebo N; n je 0 až 4; Q je vodík alebo -NR¹R²; R¹ a R² nezávisle od seba znamenajú H, OH, C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkyloxy, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyloxykarbonyl, aryl, amino, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amino, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbonyl, kde každá z uvedených C₁₋₁₂alkylových skupín môže byť prípadne substituovaná; R¹ a R² spolu môžu tvoriť pyrrolidín, piperidín, morfolín, azido alebo mono-, alebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminoC₁₋₁₂alkylidén; R³ je H, aryl, C₁₋₆alkylkarbonyl, prípadne substituovaný C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl; R⁴ je OH, halo prípadne substituovaný C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, CN, aminokarbonyl, NO₂, amino, trihalometyl alebo trihalometyloxy; R⁵ je H alebo C₁₋₄alkyl; L je prípadne substituovaný C₁₋₁₀alkyl, C₃₋₁₀alkenyl, C₃₋₁₀alkinyl, C₃₋₇cykloalkyl; alebo L je -X¹-R⁶ alebo -X²-Alk-R⁷, kde R⁶ a R⁷ sú prípadne substituovaný fenyl; X¹ a X² sú -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- alebo -S(=O)₂-; Alk je C₁₋₄alkándiyl; na prípravu liečiva na liečenie subjektov, ktoré trpia infekciou HIV. Ďalej sú opísané zlúčeniny, ktoré sú podskupinou

zlúčenín všeobecného vzorca (I), ich príprava a prostriedky, ktoré ich obsahujú.



(I)

SK 1406-2000 A3

09.02.01

- 1 -

Pyrimidínové deriváty inhibujúce HIV

Oblasť techniky

Vynález sa týka pyrimidínových derivátov, ktoré sú schopné inhibovať replikáciu HIV. Vynález sa ďalej týka spôsobov prípravy týchto zlúčenín a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú. Vynález sa tiež týka použitia uvedených zlúčenín pri príprave liečiva užitočného pre liečbu subjektov, ktorí trpia infekciou HIV (Human Immunodeficiency Virus).

Doterajší stav techniky

Zlúčeniny štrukturálne blízke zlúčeninám podľa vynálezu sú popísané v stave techniky.

JP-2 052 360, JP-2 308 248, JP-9 080 676 a JP-9 068 784 popisujú celý rad trisubstituovaných pyrimidínov, ktoré sú užitočné vo fotografickom materiále. JP-8 199 163 popisuje trisubstituované pyrimidíny užitočné v organickom elektroluminescentnom zariadení. JP-2 300 264 a GB-1 477 349 popisujú pyrimidíntriamíny a ich použitie vo farbiarskom priemysle.

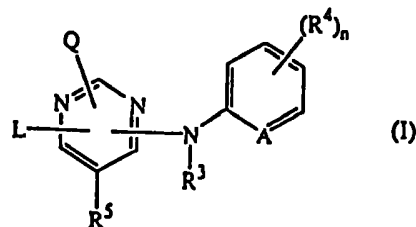
J. Indian Chem. Soc. (1975), 52(8), 774-775 popisuje prípravu niektorých bis(arylamino)pyrimidínov. J. Heterocycl. Chem. (1973), 10(2), 167-171 popisuje kondenzáciu rôznych aminopyridínov s pikrylhalogenidmi. J. Org. Chem. (1961), 26, 4443-4470 popisuje niektoré triaminopyrimidíny ako medziprodukty v syntéze triazolo[4,5-d]pyrimidínov.

WO 91/18887 popisuje diaminopyrimidíny ako inhibítory sekrécie žalúdočnej kyseliny.

Teraz sa neočakávane zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca I účinne inhibujú replikáciu HIV a následne môžu byť užitočné pre liečbu jednotlivcov infikovaných HIV.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I



ich N-oxidov, farmaceuticky prijateľných kyslých adičných solí a ich stereoizomérnych foriem, kde

A je CH, CR⁴ alebo N;

n je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

Q je vodík alebo -NR¹R²;

R¹ a R² sú vždy nezávisle vybraté zo súboru, ktorý zahrňuje vodík, hydroxy, C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkyloxy, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyloxykarbonyl, aryl, amino, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amino, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbonyl, kde každá z vyššie uvedených C₁₋₁₂alkylových skupín môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje hydroxy, C₁₋₆alkyloxy, hydroxyC₁₋₆alkyloxy, karboxyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, kyano, amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)amino, aryl a Het; alebo

R^1 a R^2 spolu môžu tvoriť pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azido alebo mono- alebo di(C_{1-12} alkyl)amino C_{1-4} alkylidén;

R^3 je vodík, aryl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, C_{1-6} alkyl substituovaný C_{1-6} alkyloxykarbonylom; a

každé R^4 je nezávisle hydroxy, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl alebo trihalometyloxy; alebo C_{1-6} alkyl substituovaný s kyano alebo aminokarbonylom;

R^5 je vodík alebo C_{1-4} alkyl;

L je C_{1-10} alkyl, C_{3-10} alkenyl, C_{3-10} alkinyl, C_{3-7} cykloalkyl alebo C_{1-10} alkyl substituovaný jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje C_{3-7} cykloalkyl, indanyl, indolyl a fenyl, kde uvedený fenyl, indanyl alebo indolyl môže byť substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo kde je to možné, piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloxy a C_{1-6} alkylkarbonyl; alebo

L je $-X^1-R^6$ alebo $-X^2-Alk-R^7$ kde

R^6 a R^7 sú nezávisle fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyloxy a trihalometyl; a

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

Alk je C_{1-4} alkándiyl;

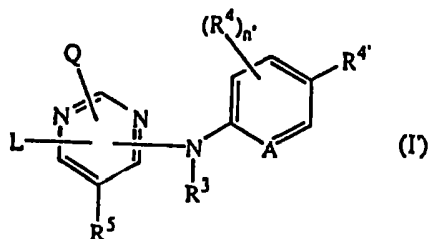
aryl je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, nitro a trifluórmetyl;

Het je alifatický alebo aromatický heterocyklický zvyšok, kde uvedený alifatický, heterocyklický zvyšok je vybratý zo súboru, ktorý zahrňuje pyrrolidinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tetrahydrofuranyl a tetrahydrotienyl, kde každý z uvedeného alifatického heterocyklického zvyšku môže byť prípadne substituovaný oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zvyšok je vybratý zo súboru, ktorý zahrňuje pyrrolyl, furanyl, tienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl a pyridazinyl, kde každý z uvedených aromatických heterocyklických zvyškov môže byť substituovaný hydroxyskupinou;

pre prípravu liečiva na liečenie subjektov, ktoré trpia infekciou HIV.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu liečenia teplokrvných živočíchov trpiacich infekciou HIV. Uvedený spôsob spočíva v podaní terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo akejkoľvek podskupiny tejto zlúčeniny alebo jej N-oxidovej formy, farmaceuticky prijateľnej soli alebo stereochemicky izomérnej formy v zmesi s farmaceutickým nosičom.

Vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného vzorca



ich N-oxidov, farmaceuticky prijateľných adičných solí a stereochemických foriem, kde L, Q, R³, R⁴, R⁵ a A majú význam uvedený vo vzorci I a

R⁴ je halo, C₁₋₆alkyl, kyano, aminokarbonyl, nitro, trihalometyl, trihalometyloxy alebo C₁₋₆alkyl substituovaný kyano alebo aminokarbonyl;

n' je 0, 1, 2 alebo 3;

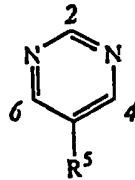
s podmienkou, že Q a L sú iné ako anilino, 2,4,6-trinitroanilino, 3-metoxyanilino, 4-metoxyanilino, 3,4-dimetoxyanilino, 3-chlór-4-fluóranilino, 4-kyanoanilino, 2-(C₁₋₆)anilino, 4-(C₁₋₆)anilino, 3-chlóranilino, 4-brómanilino, 4-nitroanilino a 4-chlóranilino.

Vyššie uvedené a nasledujúce výrazy majú tento význam: Halogén znamená fluór, chlór, bróm a jód; C₁₋₄alkyl ako skupina alebo časť skupiny znamená nasýtené uhľovodíkové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorý má 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, propyl, butyl a podobne; C₁₋₆alkyl ako skupina alebo časť skupiny znamená nasýtené uhľovodíkové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ako je definované pre C₁₋₄alkyl a rovnako ich vyššie homológy obsahujúce 5 alebo 6 atómov uhlíka, ako je napríklad pentyl alebo hexyl; C₁₋₁₀alkyl ako skupina alebo časť skupiny znamená nasýtené uhľovodíkové skupiny

s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ako je definované pre C_{1-6} alkyl a rovnako ich vyššie homológy obsahujúce 7 až 10 atómov uhlíka, ako je napríklad heptyl, oktyl, nonyl alebo decyl; C_{1-12} alkyl ako skupina alebo časť skupiny znamená nasýtené uhľovodíkové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ako je definované pre C_{1-10} alkyl a rovnako ich vyššie homológy obsahujúce 11 alebo 12 atómov uhlíka, ako je napríklad undecyl, dodecyl a podobne; C_{1-4} alkylidén ako skupina alebo časť skupiny znamená dvojmocné uhľovodíkové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktoré majú 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metylén, etylidén, propylidén, butylidén a podobne; C_{1-4} alkándiyl ako skupina alebo časť skupiny znamená skupiny uvedené vyššie pre C_{1-4} alkylidén a rovnako ďalšie dvojmocné uhľovodíkové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktoré majú 1 až 4 atómy, ako je napríklad 1,2-etándiyl, 1,3-propándiyl, 1,4-butándiyl a podobne; C_{3-7} cykloalkyl ako skupina alebo časť skupiny je všeobecný výraz pre cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl; C_{3-10} alkenyl ako skupina alebo časť skupiny predstavuje priame alebo rozvetvené uhľovodíkové skupiny obsahujúce jednu dvojnú väzbu a majúce 3 až 10 atómov uhlíka, ako je napríklad 2-propenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-metyl-2-butenyl, 3-hexenyl, 3-heptenyl, 2-oktenyl, 2-nonenyl, 2-decenyl a podobne, pričom atóm uhlíka viazaný k pyrimidínovému kruhu je výhodne alifatický atóm uhlíka; C_{3-10} alkinyl ako skupina alebo časť skupiny predstavuje priame alebo rozvetvené uhľovodíkové skupiny obsahujúce jednu trojnú väzbu a majúce 3 až 10 atómov uhlíka, ako je napríklad 2-propinyl, 2-butinyl, 2-pentinyl, 3-pentinyl, 3-metyl-2-butinyl, 3-hexinyl, 3-heptinyl,

2-oktynyl, 2-noninyl, 2-decynyl a podobne, pričom atóm uhlíka viazaný k pyrimidínovému kruhu je výhodne alifatický atóm uhlíka.

Je nutné vziať do úvahy, že tri substituenty [L, Q a NR^3 (prípadne substituovaný fenyl alebo pyridyl)] na pyrimidínovom kruhu môžu byť v ktorejkoľvek polohe pyrimidínového kruhu. Pre pyrimidínový kruh platí nasledujúce číslovanie



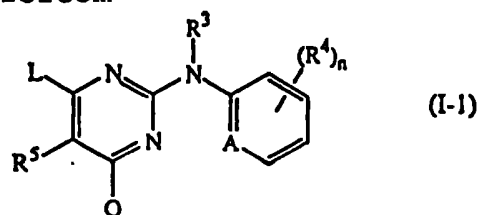
pričom tri substituenty môžu byť viazané ku kruhu tromi rôznymi spôsobmi:

2-L, 4-Q, 6- NR^3 (prípadne substituovaný fenyl alebo pyridyl); alebo

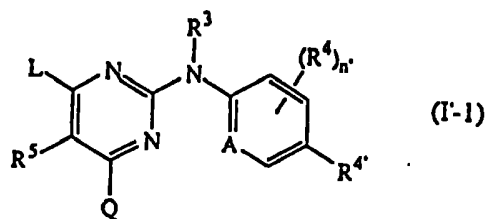
4-L', 2-Q, 6- NR^3 (prípadne substituovaný fenyl alebo pyridyl); alebo

6-L, 4-Q, 2- NR^3 (prípadne substituovaný fenyl alebo pyridyl).

Polohy 4 a 6 sú navzájom ekvivalentné. Napríklad substitučný model 6-L, 4-Q, 2- NR^3 (prípadne substituovaný fenyl alebo pyridyl), čo je výhodný substitučný model, je ekvivalentný substitučnému modelu 4-L, 6-Q, 2- NR^3 (prípadne substituovaný fenyl alebo pyridyl). Uvedená podskupina zlúčenín je predstavovaná vzorcom



Zaujímavou skupinou zlúčenín sú zlúčeniny vzorca



Zvlášť zaujímavé sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I'-1, kde L a Q sú iné ako anilino, 2,4,6-trinitroanilino, 4-(C₁₋₆alkyl)anilino, 4-brómanilino, 4-nitroanilino a 4-chlóranilino; zaujímavejšie sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I'-1, kde R^{4'} je kyano, aminokarbonyl alebo C₁₋₆alkyl substituovaný kyano alebo aminokarbonylom.

Výraz farmaceuticky prijateľné kyselinové adičné soli, ako sa tu používa zahrňuje terapeuticky účinné netoxické formy adičných solí, ktoré sú schopné zlúčeniny podľa vynálezu tvoriť s vhodnými kyselinami. Vhodné kyseliny zahrňujú napríklad anorganické kyseliny, akými sú kyseliny halogénovodíkové, napríklad kyselina bromovodíková; kyselina sírová; kyselina dusičná; kyselina fosforečná a podobné kyseliny; alebo organické kyseliny, akými sú napríklad kyselina octová, kyselina propánová, kyselina hydroxyoctová, kyselina mliečna, kyselina pyrohroznová, kyselina oxálová, kyselina malónová, kyselina jantárová (t.j. kyselina butándiová), kyselina maleínová, kyselina fumárová, kyselina jablčná, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina cyklámová, kyselina salicylová, kyselina p-amino-salicylová, kyselina pamoová a podobné kyseliny.

Farmaceuticky prijateľné adičné soli ako sa uvádza vyššie, tiež zahrňujú terapeuticky aktívnu netoxickú bázu, najmä adičné soli s kovom alebo amínom, ktoré sú schopné zlúčeniny podľa vynálezu tvoriť. Uvedené soli sa výhodne získajú spracovaním zlúčenín podľa vynálezu obsahujúcich kyslý atóm vodíka s vhodnou organickou alebo anorganickou bázou, ako sú napríklad amónne soli, soli alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, napríklad lítne, sodné, draselné, horečnaté, vápenaté soli a podobne, soli s organickými bázami, napríklad benzatienové, N-metyl-D-glukaminové, hydrabaminové, soli s aminokyselinami, ako sú napríklad arginín, lyzín a podobne.

Opačne, uvedené solné formy sa môžu pripraviť spracovaním vhodnou bázou alebo kyselinou na voľnú kyselinu alebo bázu.

Výraz adičné soli rovnako zahrňuje hydráty a rozpúšťadlové adičné formy, ktoré sú zlúčeniny podľa vynálezu schopné tvoriť. Príkladom takýchto foriem sú napríklad hydráty, alkoholáty a podobne.

Výraz stereochemicky izoméne formy zlúčenín podľa vynálezu, ako sa tu používa definuje všetky možné zlúčeniny, tvorené rovnakými atómami naviazanými rovnakým sledom väzieb, ale majúce rozdielne trojrozmerné štruktúry, ktoré nie sú zameniteľné, a ktoré môžu zlúčeniny podľa vynálezu vykazovať. Ak nie je uvedené inak, zahrňuje chemické označenie zlúčeniny zmes všetkých možných stereochemicky izomérnych foriem, ktoré môže uvedená zlúčenina vykazovať. Táto zmes môže obsahovať všetky diastereoméry a/alebo enantioméry základnej molekuly uvedenej štruktúry. Všetky stereochemicky izoméne formy

zlúčenín podľa vynálezu, ako vo svojej čistej forme, tak vo vzájomnej zmesi spadajú do rozsahu vynálezu.

Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu môžu rovnako existovať vo svojich tautomérnych formách. Tieto formy, aj keď nie sú explicitne vyznačené vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci rovnako spadajú do rozsahu vynálezu.

Výraz "zlúčeniny podľa vynálezu" zahrňuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, I-1, I', I'-1 alebo akúkoľvek ich podskupinu, rovnako zahrňuje ich N-oxidy, farmaceuticky prijateľné soli a všetky stereoizoméne formy.

Zaujímavé zlúčeniny podľa vynálezu sú zlúčeniny kde Q je NR^1R^2 , každé R^4 je nezávisle hydroxy, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl alebo trihalometyloxy; L je C_{1-10} alkyl, C_{3-10} alkenyl, C_{3-10} alkinyl, C_{3-7} cykloalkyl alebo C_{1-10} alkyl substituovaný jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje C_{3-7} cykloalkyl, indolyl alebo indolyl substituovaný jedným, dvomi, tromi alebo štyrmi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, nitro, trihalometyl, trihalometyloxy a C_{1-6} alkylkarbonyl, fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými z halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloxy a C_{1-6} alkylkarbonyl; alebo L je $-X^1-R^6$, kde R^6 je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi vždy nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, kyano, nitro a trifluórmetyl.

Rovnako zaujímavé sú tie zlúčeniny podľa vynálezu kde Q je NR^1R^2 ; každé R^4 je nezávisle hydroxy, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl alebo trihalometyloxy; L je C_{1-10} alkyl substituovaný jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloxy a C_{1-6} alkylkarbonyl; alebo L je $-X^1-R^6$, kde R^6 je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi vždy nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, kyano, nitro a trifluórmetyl s výnimkou, že nasledujúce zlúčeniny nie sú zahrnuté:

- (a) N2-Hydroxy-N2-metyl-N4,N6-difenyl-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (b) N,N,N',N',N'',N''-hexakis(3-metylfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (c) N4-metyl-N2-(2-metylfenyl)-N4-fenyl-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (d) N4-metyl-N2-(2-metylfenyl)-N4-fenyl-6-(metylfenyl)-2,4-pyrimidíndiamín;
- (e) N4-(2-metylfenyl)-6-(fenylmetyl)-2,4-pyrimidíndiamín;
- (f) N,N',N''-tris(4-metoxifenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (g) N,N'-bis(4-hexylfenyl)-6-(4-metoxifenoxy)-2,4-pyrimidíndiamín;
- (h) N2,N4-bis(4-hexylfenyl)-N6,N6-dimetyl-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (i) N,N',N''-tris(4-hexylfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;

- (j) N₂,N₂-dimetyl-N₄,N₆-bis(4-metylfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (k) N,N',N''-tris(4-metylfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (l) N,N',N''-trifenyl-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (m) N,N,N',N',N'',N''-hexakis(4-etoxyfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (n) N₄,N₆-bis(2-chlórfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (o) N₄,N₆-bis(3-chlórfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (p) N₄,N₆-bis(2-etoxyfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (q) N₄,N₆-bis(4-etoxyfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (r) N₄,N₆-bis(2-metylfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (s) N₄,N₆-bis(4-brómfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (t) N₄,N₆-bis(4-metylfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (u) N₂,N₄-bis(4-metoxifyfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (v) N₂,N₄-bis(4-metylfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (w) N,N',N''-tris(2,4,6-trinitrofenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (x) N₄,N₆-bis(4-chlórfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (y) N₄,N₆-bis(4-metoxifyfenyl)-2,4,6-pyrimidín-triamín;
- (z) N₂,N₄,N₆-trimetyl-N₂,N₄,N₆-trifenylpyrimidín-2,4,6-triyl-triamín;
- (aa) N₄,N₄-dimetyl-N₂,N₆-di-p-tolylpyrimidín-2,4,6-triyl-triamín; a
- (bb) N₂,N₄-difenylpyrimidín-2,4,6-triyl-triamín.

Výhodne, ak je to žiadúce Q môže byť vo vyššie uvedených skupinách vodík.

Zvláštna skupina zlúčenín sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo I', kde n je aspoň 1 a aspoň jedno R⁴ je

kyano; výhodne, n je 1 a R^4 je kyanosubstituent v para polohe k časti NR^3 .

Ďalšia zvláštna skupina zlúčenín obsahuje tie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo I', ktoré sú iné ako (c) N4-metyl-N2-(2-metylfenyl)-N4-fenyl-2,4,6-pyrimidíntri-amin;

(d) N4-metyl-N2-(2-metylfenyl)-N4-fenyl-6-(fenylmetyl)-2,4-pyrimidíndiamín;

(e) N4-(2-metylfenyl)-6-(fenylmetyl)-2,4-pyrimidíndiamín; ich N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli a stereochemicky izoméne formy.

Zaujímavou skupinou zlúčenín sú zlúčeniny podľa vynálezu, kde NR^3 (substituovaný fenyl alebo pyridyl) časť je v 4- alebo 6-polohe pyrimidínového kruhu.

Ďalšou zaujímavou skupinou sú tie zlúčeniny podľa vynálezu, kde každé R^4 je nezávisle hydroxy, halo, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl alebo trihalometoxy; R^6 je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, kyano, nitro a trifluórmetyl; a aryl je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje C_{1-6} alkyloxy, kyano, nitro a trifluórmetyl.

Výhodne Q je NR^1R^2 , kde R^1 je vodík, hydroxy, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkyloxy, C_{1-12} alkylkarbonyl, C_{1-12} alkyloxy-

karbonyl, aryl, amino, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amino, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbonyl; a R² je hydroxy, C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkyloxy, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyloxykarbonyl, aryl, amino, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amino, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbonyl; kde každá z vyššie uvedených C₁₋₁₂alkylových skupín môže byť prípadne a každá individuálne substituovaná s jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxy, C₁₋₆alkyloxy, hydroxyC₁₋₆alkyloxy, karboxyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, kyano, amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)amino, aryl a Het; alebo R¹ a R² spoločne môžu tvoriť pyrrolidín, piperidín, morfolín, azido alebo mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminoC₁₋₄alkylidén.

Výhodne L je C₁₋₁₀alkyl substituovaný jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa C₃₋₇cykloalkyl, indanyl, indolyl a fenyl, kde uvedený fenyl, indanyl a indolyl môže byť substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo kde je to možné, piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, formyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloxy a C₁₋₆alkylkarbonyl; alebo L je -X¹-R⁶ alebo -X²-Alk-R⁷ a keď X¹ je NR³, potom R⁶ je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi vždy nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa C₁₋₆alkyloxykarbonyl, formyl, nitro a trihalometyloxy.

Výhodne R^4 alebo R^4' je nitro, trihalometyloxy alebo C_{1-6} alkyl substituovaný kyano alebo aminokarbonylom.

Výhodne R^6 je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, formyl, kyano, amino-koarbonyl, nitro, amino, trihalometyloxy a trihalometyl.

Výhodne Q a R^5 sú vodík.

Výhodne L je C_{1-10} alkyl substituovaný jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje C_{3-7} cykloalkyl, indanyl alebo indolyl a fenyl, kde uvedený fenyl, indanyl a indolyl môže byť substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo kde je to možné, piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloxy a C_{1-6} alkylkarbonyl; alebo L je $-X^1-R^6$ alebo $-X^2-Alk-R^7$; a R^5 je vodík.

Zvlášťne skupiny zlúčenín sú tie zlúčeniny, kde je aspoň jedna z nasledujúcich podmienok splnená:

- (i) n je 0, 1, 2 alebo 3;
- (ii) Q je vodík;
- (iii) Q je NR^1R^2 , kde R^1 a R^2 sú vždy nezávisle vybraté zo súboru, ktorý zahrňuje vodík, hydroxy, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkyloxy, C_{1-12} alkylkarbonyl, C_{1-12} alkyloxykarbonyl, kyano, kde každá z vyššie uvedených C_{1-12} alkylových skupín môže byť prípadne a každá individuálne substituovaná s jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje hydroxy, kyano, C_{1-6} alkyloxy,

hydroxyC₁₋₆alkyloxy, aryl a Het; alebo R¹ a R² spoločne môžu tvoriť mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminoC₁₋₄alkylidén.

(iv) R³ je vodík alebo C₁₋₆alkyl;

(v) R⁴ je kyano, aminokarbonyl, amino, nitro, hydroxy, halo, C₁₋₄alkyl alebo kyanoC₁₋₆alkyl;

(vi) R⁴ je kyano, aminokarbonyl, halo, C₁₋₆alkyl alebo kyanoC₁₋₆alkyl;

(vii) R⁵ je vodík alebo metyl;

(viii) L je C₁₋₁₀alkyl substituovaný fenylom substituovaným jedným alebo dvomi halogénmi; alebo L je -X¹-R⁶, kde R⁶ je fenyl substituovaný jedným, dvomi alebo tromi substituentmi vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje C₁₋₆alkyl, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, kyano a halogén a X¹ je -S-, -O- alebo -NR³-; alebo L je -X²-Alk-R⁷, kde R⁷ je fenyl substituovaný jedným, dvomi alebo tromi substituentmi vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje C₁₋₆alkyl, kyano a halogén a X² je NH.

Ďalšie zvláštne zlúčeniny sú tie zlúčeniny podľa vynálezu, kde L obsahuje fenyl, 2,6-disubstituovaný fenyl, 2,4,6-trisubstituovaný fenyl alebo 2,3,4,5-tetra-substituovaný fenyl;

najmä L obsahuje fenyl, 2,4,6-trihalofenyl,

2,4,6-triC₁₋₄alkylfenyl, 2,3,4,5-tetrahalofenyl,

2,4-dihalo-6-C₁₋₄alkylfenyl, 2,6-dihalo-4-C₁₋₄alkylfenyl,

2,6-dihalo-4-kyanofenyl, 2,6-dihalo-4-trifluórmetoxyfenyl,

2,6-dihalo-4-trifluórmetylfenyl, 2,6-diC₁₋₄alkyl-4-halo-

fenyl, 2,6-diC₁₋₄alkyl-4-kyanofenyl, 2,6-dihalofenyl alebo

2,6-diC₁₋₄alkylfenyl;

obzvlášť L obsahuje fenyl, 2,4,6-trichlórfenyl,

2,4,6-trimetylfenyl, 2,4-dibróm-3,5-dichlórfenyl,
 2,4-dibróm-6-fluórfenyl, 2,4-dichlór-6-metylfenyl,
 2,6-dibróm-4-izopropylfenyl, 2,6-dibróm-4-metylfenyl,
 2,6-dibróm-4-prop-1-ylfenyl, 2,6-dichlór-4-kyanofenyl,
 2,6-dichlór-4-trifluórmetoxyfenyl, 2,6-dichlór-4-trifluór-
 metylfenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2,6-dimetyl-4-(1,1-dimetyl-
 etyl)fenyl, 2,6-dimetylfenyl, 2-bróm-4-fluór-6-metylfenyl,
 2-bróm-6-chlór-4-fluórfenyl, 4-bróm-2,6-dimetylfenyl,
 4-chlór-2,6-dimetylfenyl alebo 4-kyano-2,6-dimetylfenyl.

Ešte zaujímavejšie zlúčeniny sú zlúčeniny podľa
 vynálezu, kde L je 2,6-dichlórbenzyl alebo L je $-X^1-R^6$, kde
 X^1 je $-NR^3-$, $-S-$ alebo $-O-$ a R^6 je 2,4,6-trichlórfenyl,
 2,4,6-trimetylfenyl, 2,4-dibróm-3,5-dichlórfenyl,
 2,4-dibróm-6-fluórfenyl, 2,4-dichlór-6-metylfenyl,
 2,6-dibróm-4-izopropylfenyl, 2,6-dibróm-4-metylfenyl,
 2,6-dibróm-4-prop-1-ylfenyl, 2,6-dichlór-4-kyanofenyl,
 2,6-dichlór-4-trifluórmetoxyfenyl, 2,6-dichlór-4-trifluór-
 metylfenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2,6-dimetyl-4-(1,1-dimetyl-
 etyl)fenyl, 2,6-dimetylfenyl, 2-bróm-4-fluór-6-metylfenyl,
 2-bróm-6-chlór-4-fluórfenyl, 4-bróm-2,6-dimetylfenyl,
 4-chlór-2,6-dimetylfenyl, 4-kyano-2,6-dimetylfenyl; alebo L
 je $-X^2-Alk-R^7$, kde $-X^2-Alk-$ je $-NH-CH_2-$ a R^7 je fenyl.

Ešte ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie zlúčeniny
 všeobecného vzorca I, kde R^3 je vodík, A je CH, n je 1 a R^4
 je halo, metyl alebo kyano a je umiestnený vo 4 polohe
 fenylového kruhu.

Výhodné zlúčeniny sú tie zlúčeniny podľa vynálezu, kde
 L je 2,6-dichlórbenzyl a NR^3 (prípadne substituovaný fenyl

alebo pyridyl) časť predstavuje p-kyanoanilino a je v 2 polohe pyrimidínového kruhu.

Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie zlúčeniny podľa vynálezu, kde Q je vodík, L je $-X^1-R^6$, kde X^1 je $-NH-$ a R^6 je 2,4,6-trimetylfenyl alebo 4-kyano-2,6-dimetylfenyl, časť NR^3 (prípadne substituovaný fenyl alebo pyridyl) predstavuje p-kyanoanilino a je v 2 polohe pyrimidínového kruhu.

Ešte ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie zlúčeniny podľa vynálezu, kde L je $-X^2-Alk-R^7$, kde X^2 je $-NH-$, Alk je metylén a R^7 je fenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2,4,6-trimetylfenyl alebo 4-kyano-2,6-dimetylfenyl.

Výhodnejšie sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I'-1, kde R^4 je halo, kyano, aminokarbonyl alebo kyano C_{1-6} alkyl; n je nula, A je CH, R^3 je vodík; R^5 je vodík alebo metyl; Q je vodík alebo NHR^1 ; a L zahrňuje fenyl, 2,4,6-trichlórfenyl, 2,4,6-trimetylfenyl, 2,4-dibróm-3,5-dichlórfenyl, 2,4-dibróm-6-fluórfenyl, 2,4-dichlór-6-metylfenyl, 2,6-dibróm-4-izopropylfenyl, 2,6-dibróm-4-metylfenyl, 2,6-dibróm-4-prop-1-ylfenyl, 2,6-dichlór-4-kyanofenyl, 2,6-dichlór-4-trifluórmetoxyfenyl, 2,6-dichlór-4-trifluórmetoxyfenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2,6-dimetyl-4-(1,1-dimetyletyl)fenyl, 2,6-dimetylfenyl, 2-bróm-4-fluór-6-metylfenyl, 2-bróm-6-chlór-4-fluórfenyl, 4-bróm-2,6-dimetylfenyl, 4-chlór-2,6-dimetylfenyl alebo 4-kyano-2,6-dimetylfenyl.

Najvýhodnejšie zlúčeniny sú:

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril;

6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-N2-(4-fluórfenyl)-2,4-pyrimidindiamín;

4-[[4-[(2,4-dichlórfenyl)metyl]-6-[(4-hydroxybutyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

N-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyrimidinyl]acetamid;

N-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyrimidinyl]butánamid;

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

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(2-hydroxy-2-fenyletyl)-amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[3-(2-oxo-1-pyrrolidiny)propyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[2-(2-hydroxyetoxy)-etyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril-monohydrochlorid;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(2,3-dihydroxypropyl)-amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-(hydroxyamino)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2-kyanoetyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[2-(1-pyrrolidiny)-etyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

N2-(4-brómfenyl)-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl-2,4-pyrimidíndiamín;

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

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

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

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

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)tio]-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril;

4-[[4-[[2,6-dibróm-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[[2,6-dichlór-4-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,4-dichlór-6-metylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril;

4-[[2-[(kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitril;

4-[[4-[(2,4-dibróm-6-fluórfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzoacetonitril;

4-[[4-[metyl(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril;

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

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)tio]-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril;

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

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

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

4-[[4-(2-bróm-4-chlór-6-metylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzonitril;

4-[[4-[(4-chlór-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril;

3,5-dichlór-4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-amino]benzonitril;

4-[[4-[[2,6-dichlór-4-(trifluórmetoxy)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,4-dibróm-3,6-dichlórfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-dibróm-4-propylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzamid;

4-[[4-[(4-(1,1-dimetyletyl)-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]oxy]-3,5-dimetylbenzonitril;

4-[[4-[(4-chlór-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

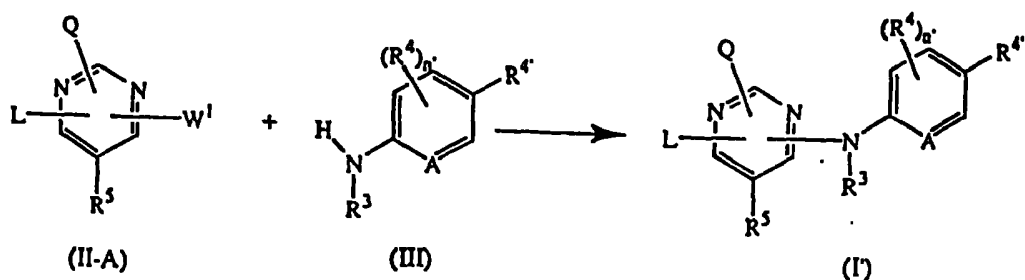
4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitril;

4-[[4-[[4-(1,1-dimetyletyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(4-bróm-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;
4-[[5-metyl-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)tio]-2-pyrimidinyl]-amino]benzotrilit;
4-[[4-[(2,6-dibróm-4-propylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;
4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzamid, N3-oxid;
N2-(4-chlórfenyl)-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)-2,4-pyrimidín-diamín;
4-[[4-[[2,6-dibróm-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;
4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzotrilit;
4-[[4-[(fenylmetyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;
ich N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli a stereochemicky izoméne formy.

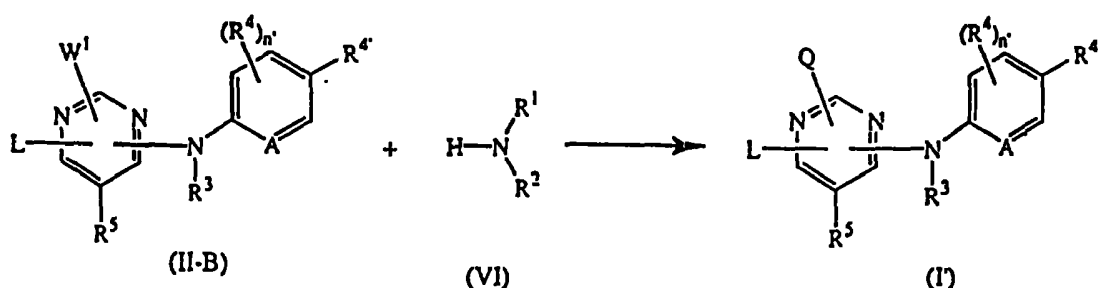
Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť podľa známych postupov.

Predovšetkým sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I' pripraviť reakciou medziproduktu všeobecného vzorca II-A, kde W¹ je vhodná odštepujúca sa skupina, ako je napríklad halogén, s aminosým derivátom všeobecného vzorca III, prípadne v rozpúšťadle, ako je napríklad voda, 2-propanol, dietyléter, 1-metyl-2-pyrrolidinón a podobne, prípadne v prítomnosti kyseliny, ako je napríklad 1 N kyselina chlorovodíková v dietylétere. Môže byť výhodné uskutočniť reakciu v inertnej atmosfére pre reakciu, ako je napríklad argón alebo dusík bez kyslíku.



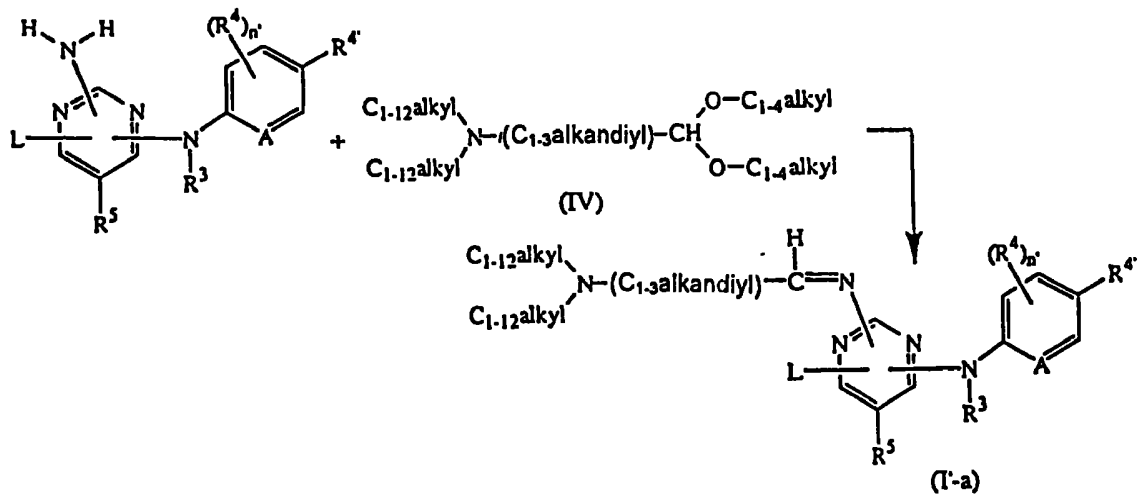
V tejto a v nasledujúcich prípravách môžu byť reakčné produkty izolované z reakčného prostredia a ak je to nevyhnutné, môžu byť čistené podľa metodológií všeobecne známych v stave techniky, ako je napríklad extrakcia, kryštalizácia, destilácia, triturácia a chromatografia.

Analogicky k reakčnému postupu popísanému vyššie, môže H-NR¹R² (VI) tiež reagovať s medziproduktom všeobecného vzorca II-B.



Vhodné rozpúšťadlá pre vyššie uvedenú reakciu zahrňujú napríklad 2-propanol alebo 1,4-dioxán.

V prípade, že Q je NR¹R² a R² obsahuje hydroxylovú časť, môže byť výhodné uskutočniť vyššie uvedenú reakciu s chránenou formou medziproduktu VI, keď hydroxylová časť nesie vhodnú chrániacu skupinu P, ktorá je napríklad benzylová skupina a nasleduje odstránenie chrániacej skupiny podľa metodológií známych v stave techniky, ako je



Ďalej, zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde Q je NR¹R² a R¹ a R² sú vodík, môžu reagovať s acylhalogenidom alebo alkylchlórformiátom v rozpúšťadle, ktoré je inertné pre reakciu, ako je napríklad dichlórmetán, v prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad pyridín, za vzniku odpovedajúceho amidového respektíve karbamátového derivátu.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I' a niektoré medziprodukty podľa vynálezu môžu obsahovať asymetrický atóm uhlíka. Čisté stereochemicky izoméne formy uvedených zlúčenín a uvedených medziproduktov sa môžu získať za použitia postupov známych v stave techniky. Napríklad diastereoizoméry sa môžu oddeliť fyzikálnymi spôsobmi, ako je selektívna kryštalizácia alebo chromatografické techniky, napríklad protiprúdová separácia, kvapalinová chromatografia a podobne. Enantioméry sa môžu získať z racemických zmesí najprv prevedením uvedených racemických zmesí vhodným štiepiacim činidlom, napríklad chirálnymi kyselinami na zmesi diastereomérnych solí alebo zlúčenín; potom fyzikálnym oddelením uvedených zmesí diastereomérnych solí alebo zlúčenín, napríklad selektívnou kryštalizáciou alebo chromatografickými technikami, napríklad kvapalinovou

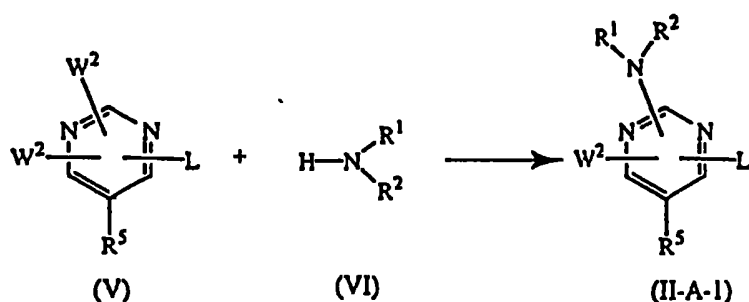
chromatografiou a podobnými metódami; a konečne premenou oddelených diastereomérnych solí alebo zlúčenín na odpovedajúce enantioméry. Čisté stereochemicky izoméne formy sa môžu tiež získať z čistých stereochemicky izomérnych foriem výhodných medziproduktov a východných materiálov, s tým, že reakcie prebiehajú stereošpecificky.

Alternatívny spôsob oddeľovania enantiomérnych foriem zlúčenín všeobecného vzorca I' a medziproduktov zahrňuje kvapalinovú chromatografiu, najmä kvapalinovú chromatografiu s použitím chirálnej stacionárnej fázy.

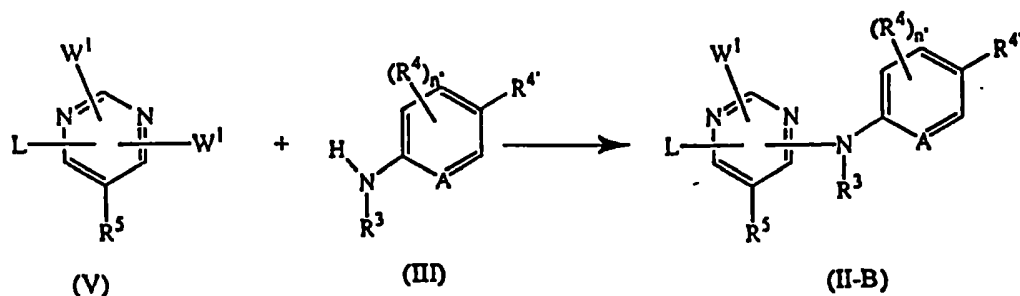
Vyššie uvedené reakčné postupy k príprave zlúčenín všeobecného vzorca I' alebo ich podskupín môžu tiež byť aplikované pre prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I.

Niektoré medziprodukty uvedené vyššie sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť podľa postupov známych v stave techniky.

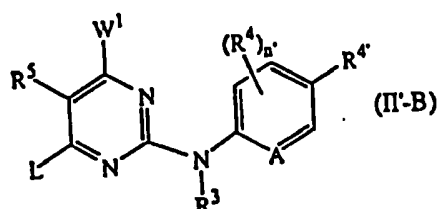
Medziprodukty všeobecného vzorca II-A, kde Q je NR^1R^2 , kde uvedené medziprodukty sú predstavované všeobecným vzorcom II-A-1 sa môžu pripraviť reakciou pyrimidínového derivátu všeobecného vzorca V, kde W^2 je vhodná odštepujúca sa skupina, ako je napríklad halogén, s HNR^1R^2 (VI) v rozpúšťadle, ktoré je inertné pre reakciu, napríklad 1,4-dioxán, 2-propanole alebo podobne. Môžu vzniknúť rôzne regiošpecifické izoméry, ktoré môžu byť navzájom oddelené pri použití rôznych separačných techník, ako je napríklad chromatografia.



Medziprodukty všeobecného vzorca II-B sa môžu pripraviť analogickým spôsobom ako je v prípade zlúčenín všeobecného vzorca I', vychádzajúc z medziproduktov II-A a III.



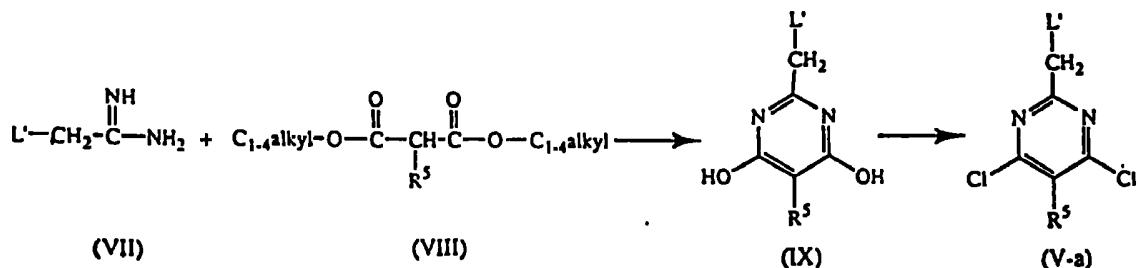
Zvláštna podskupina medziproduktov všeobecného vzorca II-B je predstavaná všeobecným vzorcom



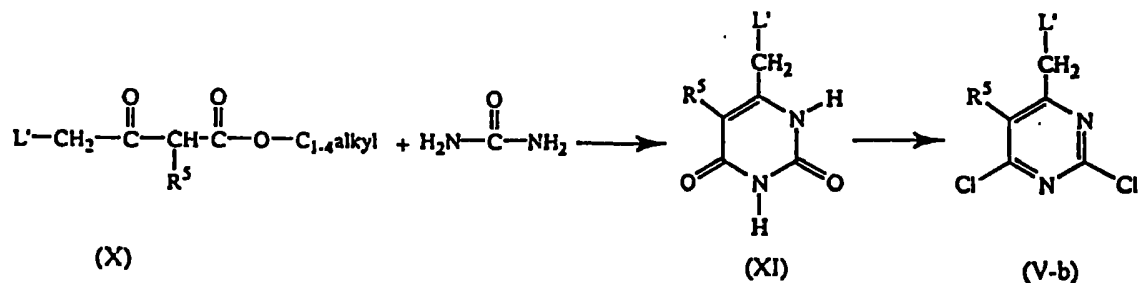
Zvláštno medziprodukty všeobecného vzorca II'-B sú tie, kde W^1 je halogén, výhodnejšie atóm chlóru.

Medziprodukty všeobecného vzorca V, kde Q je NR^1R^2 a L je $L'-CH_2$ a je viazané v 2 polohe pyrimidínového kruhu a W^2 je chlór, kde uvedené medziprodukty sú predstavané všeobecným vzorcom V-a sa môžu pripraviť reakciou imidamidu všeobecného vzorca VII s vhodným esterom propándiovej

kyseliny všeobecného vzorca VIII v rozpúšťadle inertnom pre reakciu, ako je napríklad etanol a v prítomnosti napríklad sodíka, a následne reakciou takto vzniknutého medziproduktu všeobecného vzorca IX s vhodným reakčným činidlom, ako je napríklad fosforylchlorid.

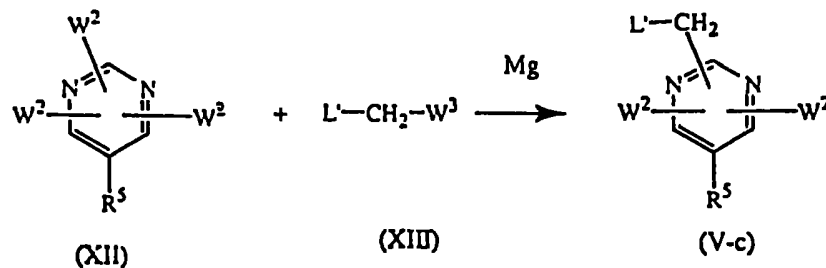


Medziprodukty všeobecného vzorca V, kde Q je NR^1R^2 a L je $\text{L}'\text{-CH}_2$ a je viazané v 4 alebo 6 polohe pyrimidínového kruhu a W^2 je chlór, kde uvedené medziprodukty sú predstavované všeobecným vzorcom V-b sa môžu pripraviť reakciou medziproduktu všeobecného vzorca X s močovinou alebo jej funkčným derivátom v rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a v prítomnosti napríklad sodíka, a následne reakciou takto vzniknutého medziproduktu všeobecného vzorca XI s vhodným reakčným činidlom, ako je napríklad fosforylchlorid.

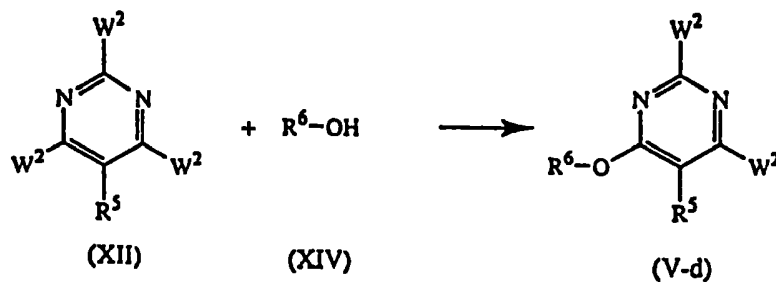


Medziprodukty všeobecného vzorca V, kde Q je NR^1R^2 a L je $\text{L}'\text{-CH}_2$ a je viazané v ktorejkoľvek polohe pyrimidínového

kruhu, kde uvedené medziprodukty sú predstavované všeobecným vzorcom V-c sa môžu pripraviť reakciou medziproduktu všeobecného vzorca XII-1 pre prípad, keď Q je NR^1R^2 a všeobecného vzorca XII-2 pre prípad, keď Q je vodík, kde W^2 je vhodná odštepujúca sa skupina, ako je napríklad halogén, s medziproduktom všeobecného vzorca XIII, kde W^3 je vhodná odštepujúca sa skupina, napríklad halogén, podľa postupu Grignardovej reakcie.



Medziprodukty všeobecného vzorca V, kde Q je NR^1R^2 a L je $-\text{O-R}^6$ alebo $-\text{NH-R}^6$ a je viazané v polohe 4 alebo 6 pyrimidínového kruhu, kde uvedené medziprodukty sú predstavované všeobecným vzorcom V-d sa môžu pripraviť reakciou medziproduktu všeobecného vzorca XIV s medziproduktom všeobecného vzorca XII, kde W^2 je vhodná odštepujúca sa skupina, ako je napríklad halogén, v rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakcii, ako je napríklad tetrahydrofurán alebo 1,4-dioxán a v prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad hydroxid draselný alebo diizopropylétánamín alebo hydrid sodný.



Medziprodukty všeobecného vzorca V-a až V-d sa môžu pripraviť analogicky ako v prípade zlúčenín I', kde Q je vodík. K dosiahnutiu tohto účinku je o jednu odchádzajúcu skupinu W^2 menej na pyrimidínovom kruhu príslušného východzieho materiálu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I' a niektoré medzi-
produkty majú vo svojej štruktúre jeden alebo niekoľko stereogenických stredov, prítomných v R alebo S konfigurácii.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I', pripravené vyššie popísanými postupmi, možno syntetizovať ako zmes stereoizomérnych foriem, predovšetkým vo forme racemických zmesí enantiomérov, ktoré od seba možno separovať ďalšími, v danom odbore známymi, rezolučnými procesmi. Racemické zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť reakciou s vhodnou chirálnou kyselinou prevedené na odpovedajúce diastereomérické solné formy. Uvedené diastereomérické solné formy sa potom separujú, napríklad selektívnou alebo frakčnou kryštalizáciou a enantioméry sa následne uvoľnia pomocou zásady. Alternatívne spôsoby separácie enantiomerických foriem zlúčenín všeobecného vzorca I zahrňujú kvapalinovú chromatografiu, využívajúcu chirálnu stacionárnu fázu. Uvedené čisté stereochemicky izoméne formy môžu byť rovnako odvodené z odpovedajúcich čistých stereochemických izomérnych foriem príslušných východzích materiálov, za predpokladu, že reakcia prebieha stereošpecificky. V prípade, že je žiadaný stereoizomér, je výhodné uvedenú zlúčeninu syntetizovať stereošpecifickými spôsobmi

prípravy. Tieto spôsoby budú výhodne využívať enantiomericky čisté východzie materiály.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu a medziprodukty všeobecného vzorca II'-B vykazujú antiretrovírusové vlastnosti, najmä proti vírusu HIV (Human Immunodeficiency Virus), ktorý je aetiologickým činidlom AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) u ľudí. HIV vírus prednostne infikuje ľudské T-4 bunky a ničí ich alebo mení ich normálnu funkciu, predovšetkým koordináciu imunitného systému. To vždy vedie k zníženiu počtu T-4 buniek u infikovaného pacienta, pričom tieto bunky sa navyše chovajú abnormálne. Takže imunologický obranný systém nie je schopný bojovať s infekciami a novotvarmi a subjekt, infikovaný HIV, spravidla umiera na bežné choroby, ktoré využijú stratu imunity pacienta, napríklad na zápal pľúc alebo na rakovinu. Ďalšie príznaky súvisiace s HIV infekciou, zahŕňujú trombocytopéniu, Kaposiho sarkóm a infekciu centrálnej nervovej sústavy, ktorá je charakteristická progresívnou demyelinizáciou, ktorá spôsobuje demenciu a príznaky progresívnej dysartrie, ataxie a dezorientácie. HIV infekcia ďalej súvisí s periférnou neuropatiou, progresívnou celkovou lymfadenopatiou (PGL) a komplexom odvodeným z AIDS (ARC).

Zlúčeniny podľa vynálezu rovnako vykazujú aktivitu proti reťazcom HIV-1, ktoré majú nekongenitálnu rezistenciu proti v danom odbore známym nenukleosidovým reverzným transkripčným inhibítorm. Rovnako majú len malú alebo nemajú vôbec žiadnu afinitu k ľudskému α -1 kyselinovému glykoproteínu.

Vďaka ich antiretrovirusovým vlastnostiam, predovšetkým ich anti-HIV vlastnostiam, najmä vďaka ich anti-HIV-1 aktivite, sú zlúčeniny podľa vynálezu použiteľné pri liečbe jedincov infikovaných HIV a rovnako môžu byť u týchto jedincov použité ako prevencia. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť všeobecne použité pri liečení teplokrvných zvierat infikovaných vírusmi, ktorých existencia je mediovaná, alebo závisí na enzýmovej reverznej transkriptáze. Stavy, ktorým možno predchádzať, alebo ktoré možno liečiť pomocou zlúčenín podľa vynálezu, najmä stavy súvisiace s HIV a ďalšími patogénnymi retrovirusmi, zahŕňujú AIDS, komplex odvodený z AIDS (ARC), progresívnu celkovú lymfadenopatiu (PGL) a rovnako chronické poruchy CNS spôsobené retrovirusmi, napríklad demenciu, mediovanú HIV, a multiplexnú sklerózu.

Zlúčeniny podľa vynálezu alebo akákoľvek ich podskupina, môžu byť teda použité ako liečivo proti vyššie zmieneným stavom. Uvedené použitie ako liečivo alebo spôsob liečenia zahŕňa systematické podávanie zlúčeniny podľa vynálezu v množstve účinnom pre boj so stavmi súvisiacimi s HIV a ďalšími patogénnymi retrovirusmi, predovšetkým HIV-1, subjektom infikovaným HIV.

Zlúčeniny podľa vynálezu možno pre účely podania formulovať do rôznych farmaceutických foriem. Ako vhodné kompozície možno citovať všetky kompozície, ktoré sa spravidla používajú pre systematické podávanie účinných látok. Pri príprave farmaceutických kompozícií podľa vynálezu sa účinné množstvo príslušnej zlúčeniny, prípadne v kyselinovej adičnej soľnej forme, predstavujúcej účinnú zložku zmiesi v dokonale premiesenej zmesi s farmaceuticky

prijateľným nosičom, ktorý môže mať celý rad foriem, pričom konkrétna forma sa zvolí v závislosti na zamýšľanej forme prípravku. Tieto farmaceutické kompozície sa podávajú v jednotkových dávkových formách, vhodných predovšetkým pre orálne, rektálne, perkutánne podanie alebo pre podanie pomocou parenterálnej injekcie. Napríklad pri príprave kompozícií v orálnej dávkovej forme, možno použiť akékoľvek obvykle používané farmaceutické médium. V prípade orálnych kvapalných prípravkov, napríklad suspenzií, sirupov, elixirov a roztokov možno použiť napríklad vodu, glykoly, oleje, alkoholy a pod.; alebo v prípade práškov, piluliek, kapslí a tabliet možno použiť pevné nosiče, napríklad škroby, cukry, kaolín, mazivá, spojivá, dezintegračné činidlá. Vzhľadom k ich ľahkému podaniu predstavujú tablety a kapsle najvýhodnejšie orálne dávkové jednotkové formy, pri ktorých sú evidentne použité pevné farmaceutické nosiče. V prípade parenterálnych kompozícií bude nosič spravidla obsahovať sterilnú vodu, ktorá bude predstavovať minimálne väčšinu objemu nosiča, a prípadne ďalšie zložky, napríklad prostriedky uľahčujúce rozpustnosť. Môžu byť napríklad pripravené injektovateľné formy, v ktorých nosič obsahuje solný roztok, glukózový roztok alebo zmes solného roztoku a glukózového roztoku. Rovnako možno pripraviť injektovateľné suspenzie, v ktorých sa môžu použiť vhodné kvapalné nosiče, suspenzačné činidlá a ďalšie zložky. Ďalšími použiteľnými formami sú pevné formy prípravkov, ktoré majú byť krátko pred použitím prevedené na kvapalnú formu prípravku. V kompozíciách, vhodných pre perkutánne podanie, môže nosič prípadne obsahovať činidlo na zlepšenie prenikania a/alebo vhodné zmáčacie činidlo, prípadne v kombinácii s malým množstvom ďalších vhodných

aditív akejkoľvek povahy za predpokladu, že tieto aditíva nebudú spôsobovať podstatnejšie podráždenie pokožky.

Na uľahčenie podania a jednotnosť dávky je zvlášť výhodné formulovať vyššie popísané farmaceutické kompozície v jednotkovej dávkovej forme. Výraz "jednotková dávková forma", ako je tu použitý, označuje fyzikálne diskkrétne jednotky, vhodné ako unitárne dávky, pričom každá jednotka obsahuje vopred stanovené množstvo účinnej zložky, vypočítanej tak, aby v spojení s požadovaným farmaceutickým nosičom, poskytlo požadovaný terapeutický účinok. Príkladom takýchto jednotkových dávkových foriem sú tablety (včítane drážkami vybavených alebo potiahnutých tablet), pilule, práškové balenia, vafle, injektovateľné roztoky alebo suspenzie a pod. a ich segregované množiny.

Odborníci, zaoberajúci sa liečením infekcie HIV, sú na základe výsledkov testov, ktoré obsahuje táto prihláška vynálezu, schopní určiť účinné denné dávky zlúčeniny podľa vynálezu. Všeobecne sa za účinné denné množstvo považuje 0,01 mg/kg až 50 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodnejšie 0,1 mg/kg až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Je vhodné dennú dávku rozdeliť na dve, tri, štyri alebo viacero dielčích dávok, ktoré budú podané vo vhodných časových intervaloch v priebehu celého dňa. Uvedené dielčie dávky môžu byť formulované napríklad tak, aby obsahovali 1 až 1000 mg a výhodne 5 až 200 mg účinnej zložky na jednotkovú dávkovú formu.

Konkrétna dávka a počet podaní závisí na voľbe príslušnej zlúčeniny všeobecného vzorca I, konkrétnom ochorení, ktoré má byť liečené, vážnosti ochorenia, veku, hmotnosti a všeobecnom fyzickom stave konkrétneho pacienta

a rovnako tak na ďalšej aplikovanej medikácii, ktorá je odborníkovi v danom odbore známa. Navyiac je evidentné, že uvedené účinné denné množstvo možno zvýšiť alebo znížiť v závislosti na odozve ošetrovaného subjektu a/alebo v závislosti na zhodnotení ošetrojúceho lekára, predpisujúceho zlúčeniny podľa vynálezu. Účinné denné množstvo, ktoré sa pohybuje vo vyššie zmienených rozmedziach, je teda len všeobecným návodom a nijako neobmedzuje rozsah použitia vynálezu.

Ako liečivo možno rovnako použiť kombináciu antiretrovirovej zlúčeniny a zlúčeniny podľa vynálezu. Vynález sa teda rovnako týka produktu obsahujúceho (a) zlúčeninu podľa vynálezu a (b) ďalšiu antiretrovirovú zlúčeninu, ktorý predstavuje kombinovaný prípravok na súčasné, samostatné alebo postupné použitie pri liečení, smerovanom proti HIV. Tieto odlišné účinné látky môžu byť zlúčené v jedinom prípravku spolu s farmaceuticky prijateľnými nosičmi. Uvedenými ďalšími antiretrovirovými zlúčeninami môžu byť známe antiretrovirové zlúčeniny, napríklad inhibitory nukleosidovej reverznej transkriptázy, napr. zidovudin (3'-azido-3'-deoxytimidín, AZT), didanosin (dideoxyinozín, ddI), zalcitabin (dideoxycitidín, ddC) alebo lamivudin (3'-tia-2'-3'-dideoxycitidín, 3TC) a podobne; inhibitory nenukleosidovej reverznej transkriptázy, napríklad suramin, foscarnet-nátrium (fosfonoformiát trisodný), nevirapine (11-cyklopropyl-5,11-dihydro-4-metyl-6H-dipyrido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepín-6-ón, sustiva (efavirenz), tacrine (tetrahydroaminoakridín) a podobne; zlúčeniny typu TIBO (tetrahydrimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepín-2(1H)-ón a tión), napríklad (S)-8-chlór-4,5,6,7-tetrahydro-5-metyl-6-(3-metyl-2-butenyl)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepín-

-2-(1H)-tión; zlúčeniny typu α -APA (α -anilínofenylacetamid), napríklad α -[(2-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlórbenzacetamid a podobne; TAT inhibítory, napríklad RO-5-3335 a podobne; proteázové inhibítory, napríklad indinavir, ritanovir, saquinovir a podobne; NMDA receptorové inhibítory, napríklad pentamidin; inhibítor α -glykosidázy, napríklad castanospermin a podobne; inhibítory Rnázy H, napríklad dextran (dextransulfát) a podobne; alebo imunomodulačné činidlá, napríklad levamisol, tymopentin a podobne.

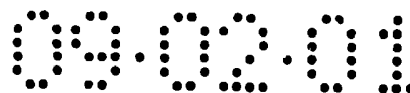
Nasledujúce príklady sú uvedené k ilustrácii predkladaného vynálezu. Je treba upozorniť, že nasledujúce príklady majú len ilustratívny charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

A. Príprava medziproduktov

Príklad A1

a) Roztok 2,6-dichlórbenzoylchloridu (0,102 mol) v 1,1-dietyléteri (10 ml) sa pridá po kvapkách k horčíku (0,102 mol) v 1,1-dietyléteri (60 ml). Reakcia sa vyvolá pridaním 2 kvapiek 1,2-dibrómetánu. Akonáhle väčšina horčíku zmizne, pridá sa 2,4,6-trichlórpyrimidín (0,051 mol) v 1,1-dietyléteri (30 ml). Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čistí okamihovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH_2Cl_2 /hexán 1/2). Žiadané frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 3,3 g (21 %) 2,4-dichlór-6-



-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]pyrimidínu (medziprodukt 1; teplota topenia 106 až 107°C).

b) Medziprodukt 1 (0,0081 mol) v 2-propanole (100 ml) sa zahrieva dokiaľ sa úplne nerozpustí. Roztok sa potom prevedie do tlakovej skúmavky a plynným NH₃ sa prebubláva po dobu 20 minút. Zmes sa zahrieva na 80°C po dobu 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a získa sa zvyšok dvoch zlúčenín: 2-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyridín-aminu (medziprodukt 2) a 4-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidín-aminu (medziprodukt 3).

Príklad A2

a) Močovina (0,03 mol) sa pridá k zmesi (+)-etyl 2,6-dichlórfenyl- α -metyl- β -oxobutánoátu (0,02 mol) v NaOC₂H₅ v etanole (1M; 0,040 mol; 40 ml). Reakčná zmes sa mieša a zahrieva pri spätnom toku cez noc. Rozpúšťadlo sa odparí, pridá sa voda a zmes sa neutralizuje 0,3 N HOAc. Zrazenina sa odfiltruje a ďalej sa tritúruje s éterom a potom s H₂O, potom sa odfiltruje, suší a získa sa 2,2 g (39 %) 6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl-2,4(1H, 3H)-pyrimidíndiónu (medziprodukt 4).

b) Zmes medziproduktu 4 (0,0095 mol) vo fosforylchloride (50 ml) sa mieša a zahrieva pri spätnom toku cez noc. Potom sa odparí prebytok fosforylchloridu. K zvyšku sa pridá ľadová voda. Vytvorená biela zrazenina sa odfiltruje a suší. Zvyšok sa čistí okamihovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂). Požadované frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 2,06 g (67 %) 2,4-dichlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metylpyrimidínu (medziprodukt 5).

c) 4-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl-2-pyrimidín-amin (medziprodukt 6) a 2-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl-4-pyrimidínamin (medziprodukt 7) sa pripravujú z medziproduktu 5 podľa postupu popísaného v príklade A1.b.

Príklad A3

a) K miešanému roztoku 2,6-dichlórbenzénétanimidamidu HCl (1:1), (0,0042 mol) v etanole (20 ml) sa pridá po kvapkách najprv roztok sodíka (0,013 mol) v etanole (10 ml) a potom sa pridá dietyléster kyseliny propándiovej (0,0109 mol). Reakčná zmes sa mieša a zahrieva sa pri spätnom toku 4 hodiny a potom sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Po pridání ďalšieho ekvivalentu dietylésteru propándiovej kyseliny (miešanie a zahrievanie pri spätnom toku cez noc) sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa rozpustí vo vode a okyslí sa 1 N HCl. Pevná látka sa odfiltruje, premyje sa vodou, suší a získajú sa 0,87 g (76,4 %) 2-[(2,6-dichlórfenyl)-metyl]-4,6-pyrimidíndiolu (medziprodukt 8).

b) 6-chlór-2-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyrimidínamin (medziprodukt 9) sa pripraví vychádzajúc z medziproduktu 8 podľa postupu popísaného v príklade A1.b, A2.b a A2.c.

Príklad A4

4-Amino-1-butanol (1,57 ml) sa pridá k roztoku medziproduktu 1 (0,008 mol) v 1,4-dioxáne (20 ml) pod argónom. Reakčná zmes sa mieša po dobu 2 hodín pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí okamihovou chromatografiou na silikagéli (elučný gradient:

CH₂Cl₂/CH₃OH od 100/0 do 98/2). Čisté frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 2,05 g zmesi 4-[[2-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyrimidinyl]amino]-1-butanolu (medziprodukt 10) a 4-[[4-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]amino]-1-butanolu (medziprodukt 11).

Príklad A5

a) Hydroxid draselný/etanol (10%; 0,035 mol) sa pridá k roztoku 2,6-dichlórfenolu (0,035 mol) v tetrahydrofuráne (100 ml). Zmes sa mieša a pridá sa 2,4,6-trichlórpýrimidín (0,044 mol). Zmes sa mieša cez noc pri 60°C. Reakcia sa ochladí s 1 N roztokom NaOH. Vodné vrstvy sa extrahujú s EtOAc niekoľkokrát a potom sa organické vrstvy spoja a premyjú sa s 3 N NaOH a nasýteným NaCl a sušia sa a koncentrujú. Zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi CH₂Cl₂/hexán. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 5,98 g 2,4-dichlór-6-(2,6-dichlórfenoxypyrimidínu (55 %) (medziprodukt 12).

b) Reakcia pod atmosférou argónu. 2,4,6-trimetylanilín (0,0678 mol) sa pridá k 2,4-dichlórpýrimidínu (0,0664 mol) v 1,4-dioxáne (100 ml). Potom sa pridá N,N-di(1-metyletyl)-etánamín (0,0830 mol). Reakčná zmes sa mieša a zahrieva pri spätnom toku po dobu 4 dní a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v CH₂Cl₂, premyje sa nasýteným roztokom NaHCO₃, potom sa suší (Na₂SO₄), filtruje a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 17,1 g pevného zvyšku. Tento pevný zvyšok sa rozpustí v zmesi CH₂Cl₂:hexánu (1:1; 150 ml) a vzniknutý roztok sa koncentruje na 100 ml a potom sa filtruje. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na KP-Sil (eluent:

CH₂Cl₂). Požadované frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí. Menej polárne frakcie sa miešajú v CH₂Cl₂ po dobu 3 hodín a filtrujú sa a získa sa 0,44 g 4-chlór-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-2-pyrimidínamínu (medziprodukt 48). Druhá frakcia sa rekryštalizuje z acetonitrilu, filtruje sa, suší a získa sa 2-chlór-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-4-pyrimidínamín (medziprodukt 49).

Príklad A6

Pyridín (1 ml) sa pridá k zmesi 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]amino]benzoni-trilu (0,00135 mol) v CH₂Cl₂ (19 ml). Potom sa pridá po kvapkách v ľadovom kúpeli roztok chlórétanoylchloridu (0,001375 mol) v CH₂Cl₂ (0,5 ml). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 2 hodiny. Potom sa pridá ďalší chlórétanoylchlorid (0,00625 mol) v CH₂Cl₂ (0,5 ml). Zmes sa nechá stáť v mrazničke cez noc. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa spracuje nasýteným roztokom Na₂CO₃ a zmes sa extrahuje s CH₂Cl₂. Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje sa a koncentruje. Zvyšok sa čistí okamihovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1). Žiadané frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 0,22 g (36,5 %) 2-chlór-N-[6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]acetamidu (medziprodukt 13).

Príklad A7

Zmes 4-[(4-chlór-2-pyrimidinyl)amino]benzoni-trilu (0,005 mol) a nitryl tetrafluórborátu (0,0025 mol) v acetonitrile (5 ml) sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 4 hodín.

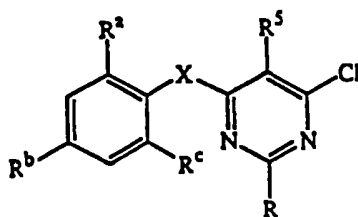
Materiál sa ochladí nasýteným hydrogénuhličitanom sodným (50 ml) na drvenom ľade. Zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a žltá pevná látka sa odfiltruje. Pevná látka sa adsorbuje na oxide kremičitom a čistí sa stĺpcovou chromatografiou (eluent: 30%, 50%, 60%, 70% CH₂Cl₂ v hexánoch). Rozpúšťadlo žiadanej frakcie sa odparí a zvyšok sa suší a získa sa 0,89 g (64 %) 3-nitro-4-[(4-chlór-2-pyrimidinyl)amino]benzonitrilu (medziprodukt 51).

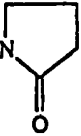
Príklad A8

Zmes 2,6-dichlór-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-4-pyrimidínamínu (0,00376 mol) v 2,0 M roztoku NH₃ v 2-propanole (25 ml) a 0,5 M roztok NH₃ v dioxáne (25 ml) sa zahrieva pod tlakom pri 110 až 115°C po dobu 24 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatografuje na Biotagu (eluent: 1:1 CH₂Cl₂:hexánu). Žiadané frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa zmes 0,523 g 2-chlór-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)-4,6-pyrimidíndiamínu (medziprodukt 53) a 0,101 g 6-chlór-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)-2,4-pyrimidíndiamínu (medziprodukt 50).

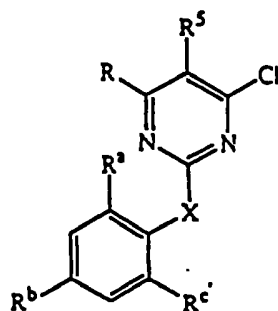
Tabuľky 1 a 2 uvádzajú medziprodukty, ktoré sa pripravujú analogicky podľa jedného z vyššie uvedených príkladov.

Tabuľka 1a



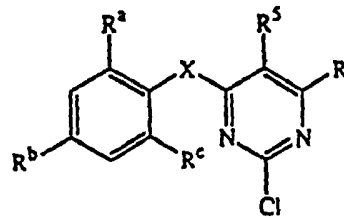
Mez. č.	Pr. č.	R ^a	R ^b	R ^c	X	R ^s	R	fyzikálne údaje teplota topenia
6	A2c	Cl	H	Cl	CH ₂	CH ₃	-NH ₂	-
15	A1b	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-CH ₃	-
16	A1b	Cl	H	Cl	O	H	-NH-CH ₃	152-155°C
17	A1b	Cl	H	Cl	O	H	-NH ₂	-
19	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₃ -OH	-
20	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -OH	111-113°C
21	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-CH ₂ -CH(OH)-C ₆ H ₅	133-134°C
22	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₃ -N 	-
23	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ OH	99-107°C
24	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(4-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	138-140°C
25	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(3-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	132-135°C
26	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ OH	116-118°C
27	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	137-139°C
28	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(2-thienyl)	113-114°C
29	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(2-pyridyl)	113.5-114°C
31	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ CN	151-153°C
48	A5b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	H	-H	142-143°C
50	A8	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	H	-NH ₂	

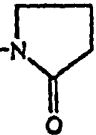
Tabuľka 1b



Mez. č.	Pr. č.	R ^a	R ^b	R ^c	X	R ^s	R	fyzikálne údaje teplota topenia
14	A2b	H	CN	H	NH	H	H	211-212°C
18	A5b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	CH ₃	H	
30	A2b	H	CN	H	NH	CH ₃	H	
51	A7	NO ₂	CN	H	NH	H	H	142-144°C

Tabuľka 2



Mez. č.	Pr. č.	R ^a	R ^b	R ^c	X	R ⁵	R	fyzikálne údaje
7	A2c	Cl	H	Cl	CH ₂	CH ₃	-NH ₂	
32	A1b	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-CH ₃	-
33	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(1-pyrrolidinyľ)	134-135°C
34	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(2-pyridyl)	130-133°C
35	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(2-thienyl)	98-99°C
36	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(3-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	104-109°C
37	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(4-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	149-150°C
38	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ CN	137-139°C
39	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ OH	-
40	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ OH	170-173°C
41	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₃ -O-CH(CH ₃) ₂	-
42	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₃ -OH	-
43	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	171-172°C
45	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ OH	>60°C
46	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	137-141°C
47	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₃ -N 	55-60°C
49	A5b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	H	H	182-183°C
52	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-CH ₂ -CH(OH)-C ₆ H ₅	75-83°C
53	A1b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	H	-NH ₂	
54	A5b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	CH ₃	H	
55	A5a	Cl	Cl	Cl	-O-	H	H	159-161°C

B. Zlúčeniny všeobecného vzorca I'

Príklad B1

Zmes medziproduktu 42 a medziproduktu 19 (0,004 mol) a 4-aminobenzonitrilu (0,0084 mol) sa zmiesi v zatavenej skúmavke a zahrieva sa 16 hodín pod argónom na 160°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a rozpustí sa v CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10 (20 ml) a pridá sa 5 g silikagélu. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistí okamihovou chromatografiou na silikagéli (elučný gradient: CH₂Cl₂/CH₃OH od 100/0 do 97/3). Žiadaná frakcia sa pozbiera a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 0,31 g (18,1 %) 4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitrilu (zlúčenina 3).

Príklad B2

Medziprodukty 47 a 22 (0,00399 mol) a 4-aminobenzonitril (0,0012 mol) v 1-metyl-2-pyrrolidinonu (3 ml) sa miešajú pod argónom 16 hodín pri teplote 130°C. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a schladí sa vodou (200 ml). Vzniknutá zrazenina sa mieša 16 hodín a oddelí sa filtráciou cez celit. Zvyšok sa rozpustí v zmesi CH₃OH/CH₂Cl₂ (10%, 200 ml), suší sa nad K₂CO₃, filtruje sa a odparí. Vzniknutý materiál sa ďalej čistí okamihovou stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučný gradient: CH₂Cl₂/CH₃OH od 100/0 do 95/5). Žiadaná frakcia sa pozbiera a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 0,43 g (21,7 %) 4-[[6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-[[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]-

amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzotrilitu (zlúčenina 39; 104 až 114°C).

Príklad B3

HCl/dietyléter (1N; 2,77 ml) sa vmieša pod atmosférou dusíka do roztoku medziproduktu 33 (0,00277 mol) v 1-metyl-2-pyrrolidinonu (4 ml). Reakčná zmes sa zahrieva 5 minút. Potom sa pridá 4-aminobenzotrilit (0,0061 mol) a reakčná zmes sa zahrieva na 100°C po dobu 16 hodín. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a zriedi sa etylacetátom (10 ml). Organická vrstva sa premyje s NaOH (1 N; 2 x 100 ml), H₂O (2 x 100 ml), soľankou (50 ml), suší sa, filtruje a filtrát sa odparí. Surový materiál sa čistí okamihovou chromatografiou (eluent: 2,5 až 7,5% CH₃OH obsahujúci 10% NH₄OH v CH₂Cl₂). Žiadané frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa suší a získa sa 0,160 g (12,0 %) 4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[2-(1-pyrrolidinyl)etyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilitu (zlúčenina 13; teplota topenia 80 až 85°C).

Príklad B4

Kaša medziproduktu 14 (0,005 mol) v CH₂Cl₂ (150 ml) sa rýchlo mieša a ochladí sa pod dusíkom na 0°C. Injekčnou striekačkou sa pridá BBr₃ (0,015 mol). Reakčná zmes sa rýchlo mieša po dobu dvoch hodín. Reakčná zmes sa znova ochladí na 0°C a schladí NaOH (vodný, 1 N, 25 ml). Dvoj-fázová, čiastočne ochladená zmes poskytuje zrazeninu, ktorá sa odfiltruje a suší a získa sa 2,5 g (91 %) 4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-(hydroxyamino)-2-pyrimidinyl]amino]-

benzonitrilu, dihydrobromidu.pentahydrátu (zlučenina 15; teplota topenia 240 až 244°C).

Príklad B5

1,1-Dimetoxy-N,N-dimetylmetánamín (0,152 mol) sa pridá k 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitrilu (0,0008 mol). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 2 dni a potom sa koncentruje. Surový produkt sa čistí okamihovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Žiadaná frakcia sa pozbiera a rozpúšťadlo sa odparí. Vzniknutý zvyšok sa tritúruje s hexánom a získa sa 0,15 g (42 %) N'-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyrimidinyl]-N,N-dimetylmetánimidamidu (zlučenina 26; teplota topenia 175 až 180°C).

Príklad B6

Pyperidín (0,12 ml) sa pridá k zmesi medziproduktu 13 (0,00047 mol) v tetrahydrofuráne (20 ml). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 4 hodiny. Pridá sa ďalší piperidín (0,14 ml). Zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí okamihovou stípcovou chromatografiou na silikagéli (CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1). Žiadané frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 0,05 g (21,5 %) N-[6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-1-piperidínacetamidu (zlučenina 25; teplota topenia 175 až 180°C).

Príklad B7

Pyridín (0,014 mol) sa pridá k zmesi 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]amino]benzoni-trilu (0,0013 mol) v CH_2Cl_2 . Potom sa pridá po kvapkách roztok oktánoylchloridu (1,5 ekv.) v CH_2Cl_2 (0,5 ml). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 2 hodiny. Po kvapkách sa pridá ďalší oktánoylchlorid (3,5 ekv.) v CH_2Cl_2 a zmes sa mieša. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa spracuje nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 a zmes sa extrahuje s CH_2Cl_2 . Oddelená organická vrstva sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa surový produkt. Zvyšok sa rekryštalizuje z CHCl_3 a získa sa 0,443 g (68,6 %) N-[6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]oktánamidu (zlúčenina 17; teplota topenia 135 až 137°C).

Príklad B8

a) Zmes medziproduktu 49 (0,082 mol) a 5,4 N HCl v 2-propanole (0,086 mol) vo vode (300 ml) sa mieša a zahrieva na 40 až 45°C po dobu 30 minút. Pri teplote 40 až 45°C sa pridá 4-aminobenzonitril (0,242 mol). Reakčná zmes sa mieša a zahrieva pri spätnom toku 4,5 hodiny a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Zmes sa alkalizuje pridávaním po častiach NaHCO_3 . Táto zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa solankou, suší sa a filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Táto frakcia sa mieša v etanole p.a. (100 ml), filtruje sa, premyje sa etanolom (50 ml), suší sa a získa sa 23,1 g (86 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzoni-trilu (zlúčenina 52).

b) Zmes 4-[(4-chlór-2-pyrimidinylo)amino]benzoni-trilu (0,021 mol) a HCl v 2-propanole (0,0095 mol) vo vode (30 ml) sa mieša jednu hodinu pri teplote 45°C. Pridá sa 4-amino-3,5-dimetylbenzoni-tril (0,025 mol) a reakčná zmes sa mieša pri spätnom toku cez noc. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a neutralizuje sa s NaHCO₃. Táto zmes sa extrahuje s etylacetátom. Oddelená organická vrstva sa premyje solankou, suší sa a filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa kryštalizuje z CH₃CN, filtruje sa a suší. Zvyšok sa mieša vo vriacom CH₂Cl₂ (20 ml), potom sa odfiltruje a suší. Zvyšok sa kryštalizuje z metylizobutylketónu, odfiltruje sa a suší a získa sa 0,3 g 4-[[2-[(kyano-fenyl)amino]-4-pyrimidinylo]amino]-3,5-dimetylbenzoni-trilu (zlúčenina 69).

Príklad B9

a) 4-[(4-chlór-2-pyrimidinylo)amino]benzoni-tril (0,003 mol), 2,6-dibróm-4-metylbenzénamin (0,006 mol) a 1 M HCl v di-etylétere (4,5 ml) v 1,4-dioxáne (10 ml) sa zmiesi v skúmavke a zahrievajú sa pod argónom dokiaľ sa všetok dietyléter neodparí. Skúmavka sa utesní a zahrieva na 170°C po dobu 2,5 dňa. Pridá sa silikagél a rozpúšťadlo a odparí. Zvyšok sa čistí okamihovou chromatografiou na silikagéli (elučný gradient: CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 100:0:0 až 99:0,9:0,1). Žiadané frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rekryštalizuje z acetonitrilu, odfiltruje sa a suší a získa sa 0,22 g (15,9 %) 4-[[4-[(2,6-dibróm-4-metyl-fenyl)amino]benzoni-trilu (zlúčenina 61).

b) 4-[[4-[(4-chlór-5-metyl-2-pyrimidinylo)amino]benzoni-tril (0,01541 mol), 4-amino-3,5-dimetylbenzoni-tril (0,00219

mol), 1-metyl-2-pyrrolidinon (4 ml), 1,4-dioxán (15 ml) a diizopropyletylamín (0,0154 mol) sa zmiesia v nádobe pod prúdom argónu a zahrievajú sa na 160 až 230°C po dobu 16 hodín. Pridá sa CH₂Cl₂ a 1N NaOH a zmes sa mieša 1 hodinu a získa sa hnedá pevná látka (*). CH₂Cl₂ filtrát sa oddelí a odparí a čistí sa okamihovou stĺpcovou chromatografiou (eluent: 2% CH₃OH/CH₂Cl₂). Žiadané frakcie sa spoja, odparia sa do sucha a zvyšok sa mieša v CH₂Cl₂. Pevná zrazenina sa odfiltruje, spojí sa s hnedou pevnou látkou (*) a rekryštalizuje sa z CH₃CN. Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 1,57 g (29 %) 4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitrilu (zlúčenina 89).

c) 2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyltrifluórmétánsulfonát (0,0022 mol) a 2,6-dichlór-4-(trifluórmetyl)benzénamín (0,0044 mol) sa zmiesi v 1,4-dioxáne (2,5 ml) a zahrieva sa v zatavenej skúmavke pod Ar na 170°C po dobu 40 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti. Pridá sa silikagél a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí okamihovou stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučný gradient: CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 100:0:0 až 97:2,7:0,3). Požadované frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rekryštalizuje z CH₃CN, odfiltruje sa a suší a získa sa 0,086 g (92 %) 4-[[4-[[2,6-dichlór-4-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (zlúčenina 66).

Príklad B10

K suspenzii NaH (0,006 mol) v 1,4-dioxáne (30 ml) sa pridá 2,4,6-trimetylfenol (0,006 mol). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 15 minút a vytvorí sa číry roztok. Pridá sa

4-[(4-chlór-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (0,004 mol) a reakčná zmes sa zahrieva pri spätnom toku pod argónom po dobu 15 hodín. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti, pridá sa 0,5 ml vody a potom 4 g silikagélu a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí okamihovou chromatografiou na silikagéli (elučný gradient: CH₂Cl₂:CH₃OH 100:0 až 97:3). Čisté frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 1,18 g (89,4 %) 4-[[-(2,4,6-trimetyl fenoxi)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilu (zlúčenina 58).

Príklad B11

Zlúčenina 52 (0,0015 mol) sa mieša vo vriacom etanole (8 ml). Pridá sa 6 M HCl v 2-propanole (0,0015 mol) a soľ sa nechá kryštalizovať cez noc pri teplote miestnosti. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa 2-propanolom a suší sa a získa sa 0,47 g (86 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)-amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrilhydrochloridu (1:1) (zlúčenina 53).

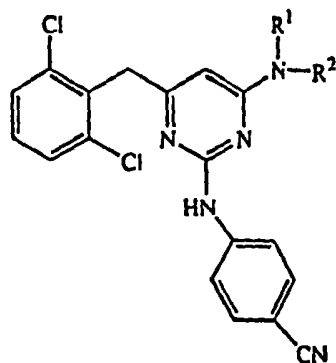
Príklad B12

Zmes zlúčeniny 52 (0,00303 mol) a NaBO₃·4H₂O (0,00911 mol) v CH₃OH (30 ml) a H₂O (10 ml) sa mieša pri spätnom toku 4 dni. Reakčná zmes sa ochladí. Zrazenina sa odfiltruje a zrazenina (*) sa čistí okamihovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH gradient od 100/0 do 95/5). Žiadané frakcie sa pozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 0,586 g (56 %) 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)-amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamidu (zlúčenina 100). Filtrát (*) sa čistí HPLC s reverznou fázou (elučný gra-

dient: ((0,5% amóniumacetát v H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 minút) 75/25/0, (44 minút) 0/50/50, (57 minút) 0/0/100, (61,1 až 70 minút) 75/25/0). Tri požadované frakčné skupiny sa pozbierajú a ich rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 0,18 g 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-benzamid, N3-oxidu (zlučenie 106) a 0,030 g 4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamid, N1-oxidu (zlučenie 107).

Tabuľky 3, 4, 5 a 6 uvádzajú zlučenie vzorca I, ktoré sa pripravujú podľa jedného z vyššie uvedených príkladov.

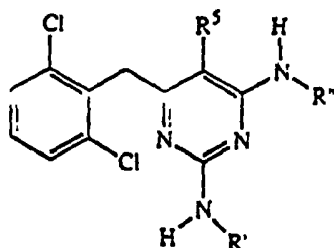
Tabuľka 3




Stĺč. č.	Pr. č.	NR ¹ R ²	fyzikálne údaje (teplota topenia v °C)
1	B2	-NH-(CH ₂) ₄ -OH	161-163°C
2	B2	-NH-(CH ₂) ₂ -OH	207-210°C
3	B2	-NH-(CH ₂) ₃ -OH	152-154°C
4	B2	-NH-CH ₂ -CHOH-C ₆ H ₅	158-165°C
5	B2		48-56°C
6	B2	-NH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	162-175°C; HCl (1:1)
7	B2	-NH-(CH ₂) ₃ -O-CH(CH ₃) ₂	181-182°C; HCl (1:1)
8	B2	-NH-(CH ₂) ₂ -(3-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	72-80°C
9	B2	-NH-CH ₂ -CHOH-CH ₂ OH	189-192°C
10	B2	-NH-(CH ₂) ₂ -(4-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	72-80°C

Stl' č.	Pr. č.	NR ¹ R ²	fyzikálne údaje (teplota topenia v °C)
11	B2	-NH-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	-
12	B2	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	-
13	B3	-NH-(CH ₂) ₂ -(1-pyrrolidinyl)	80-85°C
14	B2	-NH-(CH ₂) ₂ -(2-thienyl)	-
15	B4	-NH-OH	240-244°C
16	B2	-NH-(CH ₂) ₂ -(2-pyridyl)	75-80°C
17	B7	-NH-CO-C ₇ H ₁₅	135-137°C
18	B7	-NH-CO-C ₁₁ H ₂₃	130-135°C
19	B2	-NH-(CH ₂) ₂ -CN	255°C; HCl (1:1)
20	B7	-NH-CO-O-C ₂ H ₅	>200°C
21	B7	-NH-CO-CH ₃	128-130°C
22	B7	-NH-CO-C ₃ H ₇	>200°C
23	B1	-NH ₂	94-97°C
24	B1	-NH-CH ₃	178-180°C
25	B6	-NH-CO-CH ₂ -(1-piperidinyl)	175-180°C
26	B5	-N=CH-N(CH ₃) ₂	175-180°C

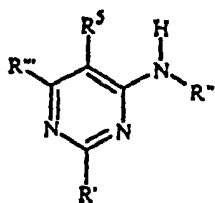
Tabuľka 4

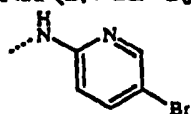


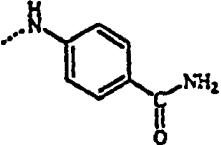
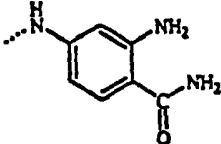
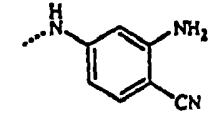
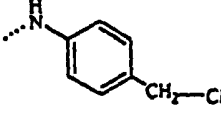
Stl' č.	Pr. č.	R'	R''	R ⁵	fyzikálne údaje (tepl. topenia v °C)
27	B1	4-Br-C ₆ H ₄	H	H	-
28	B1	H	4-Br-C ₆ H ₄	H	-
29	B1	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	-
30	B1	H	4-Cl-C ₆ H ₄	H	-
31	B1	H	(3-Br-6-pyridyl)	H	-
32	B1	(3-Br-6-pyridyl)	H	H	-
33	B1	4-F-C ₆ H ₄	H	H	77-80°C
34	B1	H	4-F-C ₆ H ₄	H	>200°C
35	B1	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	76-79°C
36	B1	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	183-186°C

Stl' č.	Pr. č.	R'	R''	R ⁵	fyzikálne údaje (tepl. topenia v °C)
37	B1	C ₆ H ₅	H	H	85-90°C
38	B1	H	C ₆ H ₅	H	182-187°C
39	B2	-(CH ₂) ₃ - 	4-CN-C ₆ H ₄	H	104-114°C
40	B2	(CH ₂) ₂ -OH	4-CN-C ₆ H ₄	H	247-250°C; HCl (1:1)
41	B1	CH ₃	4-CN-C ₆ H ₄	H	>200°C
42	B1	(CH ₂) ₃ -OH	4-CN-C ₆ H ₄	H	91-105°C
43	B2	(CH ₂) ₄ -OH	4-CN-C ₆ H ₄	H	161-163°C
45	B1	H	4-CN-C ₆ H ₄	H	>200°C
46	B1	H	4-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	>200°C
47	B1	4-CN-C ₆ H ₄	H	CH ₃	>200°C
48	B1	H	4-Br-C ₆ H ₄	CH ₃	>200°C
49	B1	4-Br-C ₆ H ₄	H	CH ₃	168-170°C

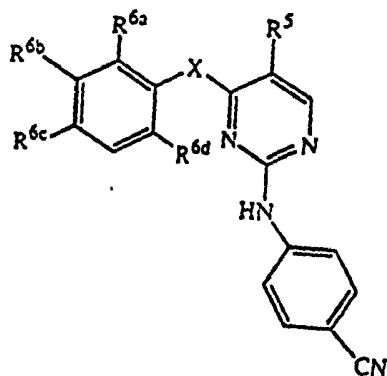
Tabuľka 5



Stl' č.	Pr. č.	R'	R''	R'''	R ⁵	fyzikálne údaje
50	B1	NH ₂	4-CN-C ₆ H ₄	O-(2,6-diCl-C ₆ H ₃)	H	>200°C
51	B1	CH ₂ -(2,6-diCl-C ₆ H ₃)	H	-NH-(4-CN-C ₆ H ₄)	H	>200
90	B9a	NH-(2-NO ₂ -4-CN-C ₆ H ₃)	2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	165-168°C
91		NH-(3-OH-4-CN-C ₆ H ₃)	2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
92	B12	NH-(2,6-diCl-C ₆ H ₃)	2,6-diCl-C ₆ H ₃	H	H	164-166°C
93	B9a	NH-(2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂)	4-CN-C ₆ H ₄	H	H	267-268°C
94	B1	NH-(4-CN-C ₆ H ₄)	2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	NH ₂	H	263-264°C
95	B1	NH ₂	2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	-NH-(4-CN-C ₆ H ₄)	H	233-234°C
96	B8a	NH-(4-Cl-C ₆ H ₄)	2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
97	B8a	NH-(2,4-diF-C ₆ H ₃)	2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
98	B8a		2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
99	B9a	NH-(2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂)	4-CN-C ₆ H ₄	H	CH ₃	200-201°C

Stř. č.	Pr. č.	R'	R''	R'''	R ⁵	fyzikálne údaje
100	B11		2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
101	B8a		2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
102	B8a		2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
103	B1		H	-CH ₂ -(2,6-diCl-C ₆ H ₃)	CH ₃	>200°C
104		NH-(4-CN-C ₆ H ₄)	C ₆ H ₃ -CH ₂ -	H	H	
105		NH-(2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂)	2,4,6-triCH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	

Tabuľka 6



Stř. č.	Pr. č.	X	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}	fyzikálne údaje (forma soli; tepl. topenia v °C)
52	B8a	NH	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	217-218°C
53	B11	NH	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	HCl (1:1)
54	B11	NH	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	HBr (1:1)
55	B11	NH	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	L-tartarát
56	B9a	NH	H	CH ₃	H	Br	CH ₃	HCl (1:1); 214-217°C
57	B9a	NH	H	CH ₃	H	H	CH ₃	HCl (1:1); > 270°C
58	B10	O	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	220-222°C
59	B10	S	H	Cl	H	H	Cl	225-226°C
60	B3	O	H	Cl	H	Cl	Cl	279-280°C
61	B9a	NH	H	Br	H	CH ₃	Br	230-233°C
62	B9a	NH	H	Br	H	CH(CH ₃) ₂	Br	198-200°C



Stĺč. č.	Pr. č.	X	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}	fyzikálne údaje (forma soli; tepl. topenia v °C)
63	B3	NH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	236-237°C
64	B10	O	H	Cl	H	Cl	CH ₃	266-267°C
65	B9a	NH	H	Cl	H	H	Cl	253-255°C
66	B9c	NH	H	Cl	H	CF ₃	Cl	239-240°C
67	B9c	NH	H	Br	H	F	Cl	244-245°C
68	B9a	NH	H	Cl	H	Cl	CH ₃	217°C
69	B8b or B9a	NH	H	CH ₃	H	CN	CH ₃	225-230°C
70	B9c	NH	H	Br	H	Br	F	210-214°C
71	B9c	N(CH ₃)	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	218-219°C
72	B9c	NH	H	Cl	H	Cl	Cl	trifluóracetát (1:1) 225-230°C
73	B10	S	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	204.5-208°C
74	B10	O	H	Br	H	Cl	CH ₃	246-249°C
75	B9c	NH	H	CH ₃	H	Cl	CH ₃	206-207°C
76	B9a	NH	H	Cl	H	CN	Cl	>180°C
77	B9c	NH	H	Cl	H	OCF ₃	Cl	185-190°C
78	B9c	NH	H	Br	Cl	Br	Cl	>265°C
79	B9c	NH	H	Br	H	C ₃ H ₇	Br	215-218°C
80	B9a	NH	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	203-205°C
81	B10	O	H	CH ₃	H	CN	CH ₃	279-280°C
82	B9c	NH	CH ₃	CH ₃	H	Cl	CH ₃	235-237°C
83	B9b	NH	CH ₃	CH ₃	H	CN	CH ₃	H ₂ O (1:1) trifluóracetát (1:1); 274-275°C
84	B9c	NH	CH ₃	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	231-232°C
85	B9c	NH	CH ₃	CH ₃	H	Br	CH ₃	218-219°C
86	B9c	S	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	229-230°C
87	B9a	NH	CH ₃	Br	H	C ₃ H ₇	Br	197-198°C
88	B9a	NH	CH ₃	Br	H	CH(CH ₃) ₂	Br	157-158°C
89	B9b	NH	CH ₃	CH ₃	H	CN	CH ₃	>300°C

C. Farmakologický príklad

Príklad C1

Pre *in vitro* vyhodnotenie anti-HIV činidiel sa použil rýchly, citlivý a automatizovaný testovací postup. HIV-1 transformovaná T4-buňková línia, MT-4, u ktorej sa už skôr zistilo (Koyanagi a kol., *Int. J. Cancer*, 36, 445 až 451, 1985), že je vysoko citlivá a permissívna, pokiaľ ide o infekciu HIV, slúži ako cielená bunková línia. Inhibícia cytopatického účinku, indikovaného HIV, sa použila ako koncový bod. Životaschopnosť, ako HIV-infikovaných tak simulovane infikovaných buniek, sa stanovila spektrofotometricky cez *in situ* redukciu 3-(4,5-dimetyl-tiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromidu (MTT). Päťdesiatpercentná cytotoxická koncentrácia (CC_{50} v μM) bola definovaná ako koncentrácia zlúčeniny, ktorá z päťdesiatich percent redukovala absorbančiu simulovane infikovanej kontrolnej vzorky. Percentuálne vyjadrená ochrana, dosiahnutá pomocou testovanej zlúčeniny u buniek, infikovaných HIV, sa vypočítala pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\frac{(OD_T)_{\text{HIV}} - (OD_C)_{\text{HIV}}}{(OD_C)_{\text{MOCK}} - (OD_C)_{\text{HIV}}} \quad \text{vyjadrené v \%}$$

pričom $(OD_T)_{\text{HIV}}$ znamená optickú hustotu, meranú pre danú koncentráciu testovanej zlúčeniny v HIV-infikovaných bunkách; $(OD_C)_{\text{HIV}}$ znamená optickú hustotu, meranú pre kontrolné neošetrené HIV infikované bunky; $(OD_C)_{\text{MOCK}}$ znamená optickú hustotu, meranú pre kontrolné neošetrené

simulovane infikované bunky; všetky hodnoty optickej hustoty sa stanovovali pri 540 nm. Dávka poskytuje päťdesiatpercentnú ochranu, pokiaľ sa podľa vyššie uvedeného vzorca vypočíta päťdesiatpercentná inhibičná koncentrácia (IC_{50} v μM). Pomer CC_{50} až IC_{50} sa definuje ako index selektivity (SI). Ukázalo sa, že zlúčeniny všeobecného vzorca I účinne inhibujú HIV-1. Príslušné IC_{50} , CC_{50} a SI hodnoty sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke 7 ďalej.

Tabuľka 7

Co. No.	IC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	SI
1	0,027	49,7	1860
2	0,035	>100	>2890
3	0,016	37,4	2558
4	0,315	>100	>317
5	0,094	56,2	598
6	0,020	24,4	1192
7	0,975	>100	>102
8	8,147	>100	>12
9	0,037	58,6	1587
10	2,529	>100	>39
12	1,683	55,1	32
13	0,005	7,8	1557
14	2,183	89,0	40
15	0,003	9,0	2857
16	0,389	41,2	105
17	0,167	9,1	54

Co. No.	IC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	SI
56	0,0023	1,9	839
57	0,0007	0,8	1153
58	0,0029	> 100	> 34482
59	0,0012	> 100	> 83333
60	0,29	> 100	> 350
61	0,0007	0,1	155
62	0,0032	8,7	2716
63	0,0017	0,3	198
64	0,12	> 100	> 840
65	0,18	0,2	1
66	0,0085	19,9	2347
67	0,0024	0,4	152
68	0,001	1,4	1367
69	0,0004	4,7	11632
70	0,0006	5,8	9641
71	0,0063	45,8	7275

Co. No.	IC50 (μM)	CC50 (μM)	SI
18	2,1	59,9	29
19	0,006	53,6	8642
20	0,026	36,5	1413
21	0,017	50,6	2910
22	0,035	12,2	346
23	0,001	47,9	59935
24	0,020	54,0	2667
25	0,079	>100	>1272
26	0,011	33,5	2990
27	0,017	>20	>1169
28	0,079	>20	>253
29	0,015	>20	>1324
30	0,088	>20	>228
31	0,024	86,8	3630
32	0,403	>100	>248
33	0,042	43,4	1038
34	0,319	57,8	181
35	0,103	42,3	409
36	0,323	>100	>309
37	0,443	33,4	75
38	2,449	32,4	13
39	1,531	>100	>65
40	0,253	40,2	158
41	1,986	34,2	17
42	0,352	35,5	88
43	0,603	>100	>165
45	0,010	56,3	5688
46	45,2	>100	>2
47	0,004	>100	>27027
48	44,2	>100	>1
49	0,058	45,2	786
50	0,518	52,0	100
51	0,452	>100	>221
52	0,001	2,08	2314
53	0,0006	1,3	2111

Co. No.	IC50 (μM)	CC50 (μM)	SI
72	0,0007	0,5	705
73	0,0036	> 100	> 27777
74	0,010	> 100	> 9523
75	0,0021	1,9	911
76	0,0033	5,2	1580
77	0,0030	9,6	3188
78	0,0028	0,4	144
79	0,0031	4,8	1547
80	0,011	8,7	771
81	0,0011	> 100	> 90909
82	0,0026	0,4	151
83	0,0008	0,4	541
84	0,012	9,3	753
85	0,002	0,4	208
86	0,010	> 100	> 9803
87	0,0031	2,2	711
88	0,0027	2,1	767
89	0,0007	0,4	619
90	3,4	30,8	9
91	0,0025	4,9	1976
92	45,0	> 90,0	> 2
93	0,0035	48,1	13743
94	0,0022	11,1	5064
95	0,0006	7,7	12783
96	0,0031	5,8	1885
97	0,032	13,2	415
98	2,0	13,8	7
99	0,16	59,7	367
100	0,075	0,8	10
101	0,053	29,5	558
102	0,0082	0,5	63
103	0,022	> 100	4555
104	0,0034	18,6	5476
105	52,1	< 52.1	< 1

D. Príklady kompozícií

Nasledujúce formulácie majú ilustrovať typické farmaceutické kompozície podľa vynálezu, vhodné pre systematické alebo topické podanie zvieratám a ľudským subjektom.

Výraz "účinná zložka" (A.I. - active ingredient), ako je tu uvedený, označuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ.

Príklad D.1: tablety potiahnuté fóliou

Príprava jadra tablety

Zmes 100 g účinnej zložky, 570 g laktózy a 200 g škrobu sa dobre premiešala a potom humidifikovala roztokom 5 g dodecylsulfátu sodného a 10 g polyvinylpyrrolidónu v približne 200 ml vody. Vlhká prášková zmes sa preosiala, vysušila a opäť preosiala. Potom sa pridalo 100 g mikrokryštalickej celulózy a 10 g hydrogénovaného rastlinného oleja. Všetko sa dobre premiesilo a zlisovalo do tabliet. Týmto spôsobom sa získalo 10 000 tabliet, z ktorých každá obsahovala 10 mg účinnej zložky.

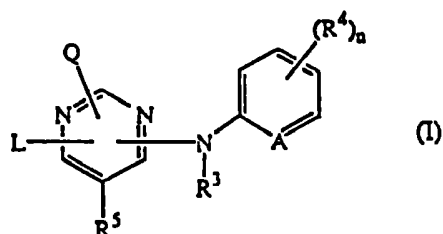
Poťah

Do roztoku 10 g metylcelulózy v 75 ml denaturovaného etanolu sa pridalo 5 g etylcelulózy v 150 ml dichlórmetánu. Potom sa pridalo 75 ml dichlórmetánu a 2,5 ml 1,2,3-propán-triolu. 10 g polyetylén glykolu sa roztavilo a rozpustilo v 75 ml dichlórmetánu. Posledne menovaný roztok sa pridal do skôr menovaného roztoku a potom sa pridalo 2,5 g oktándeka-noátu horečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidónu a 30 ml kon-

centrovanej farebnej suspenzie a všetko sa homogenizovalo.
Jadrá tabliet sa potiahli takto získanou zmesou
v potahovacom zariadení.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca



jej N-oxidu, farmaceuticky prijateľnej kyslej adičnej soli a jej stereoizomérskej formy, kde

A je CH, CRⁱ alebo N;

n je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

Q je vodík alebo -NR¹R²;

R¹ a R² sú vždy nezávisle vybraté zo súboru, ktorý zahŕňa vodík, hydroxy, C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkyloxy, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyloxykarbonyl, aryl, amino, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)amino, mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminokarbonyl, kde každá z vyššie uvedených C₁₋₁₂alkylových skupín môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxy, C₁₋₆alkyloxy, hydroxyC₁₋₆alkyloxy, karboxyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, kyano, amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)amino, aryl a Het; alebo

R¹ a R² spolu môžu tvoriť pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azido alebo mono- alebo di(C₁₋₁₂alkyl)aminoC₁₋₄alkylidén;

R³ je vodík, aryl, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkyl substituovaný C₁₋₆alkyloxykarbonylom; a

každé R^4 je nezávisle hydroxy, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl alebo trihalometyloxy; alebo C_{1-6} alkyl substituovaný s kyano alebo aminokarbonylom;

R^5 je vodík alebo C_{1-4} alkyl;

L je C_{1-10} alkyl, C_{3-10} alkenyl, C_{3-10} alkinyl, C_{3-7} cykloalkyl alebo C_{1-10} alkyl substituovaný jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje C_{3-7} cykloalkyl, indanyl, indolyl a fenyl, kde uvedený fenyl, indanyl alebo indolyl môže byť substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo kde je to možné, piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, nitro, amino, trihalometyl, trihalometyloxy a C_{1-6} alkylkarbonyl; alebo

L je $-X^1-R^6$ alebo $-X^2-Alk-R^7$ kde

R^6 a R^7 sú nezávisle fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyloxy a trihalometyl; a

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

Alk je C_{1-4} alkándiyl;

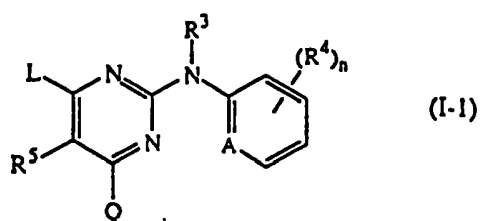
aryl je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, nitro a trifluórmetyl;

Het je alifatický alebo aromatický heterocyklický zvyšok, kde uvedený alifatický, heterocyklický zvyšok je vybratý zo súboru, ktorý zahŕňa pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny, piperaziny, morfoliny, tetrahydrofurany a tetrahydrotieny, kde každý z uvedeného alifatického heterocyklického zvyšku môže byť prípadne substituovaný oxoskupinou; a uvedený aromatický heterocyklický zvyšok je vybratý zo súboru, ktorý zahŕňa pyrroly, furany, tieny, pyridy, pyrimidiny, pyraziny a pyridaziny, kde každý z uvedených aromatických heterocyklických zvyškov môže byť substituovaný hydroxyskupinou;

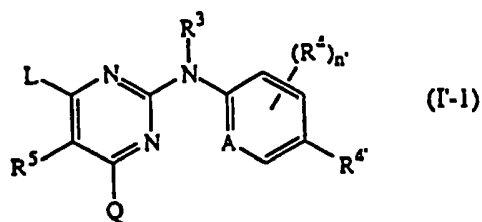
pre prípravu liečiva na liečenie subjektov, ktoré trpia infekciou HIV.

2. Použitie zlúčeniny ako je nárokovaná v nároku 1, kde n je aspoň 1 a aspoň jedno z R⁴ je kyano.

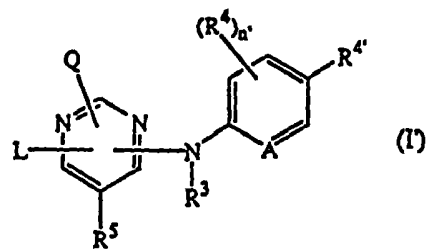
3. Použitie zlúčeniny ako je nárokovaná v nároku 1 alebo 2, kde zlúčenina má vzorec



4. Použitie zlúčeniny ako je nárokovaná v nároku 1 až 3, kde zlúčenina má vzorec



5. Zlúčenina všeobecného vzorca



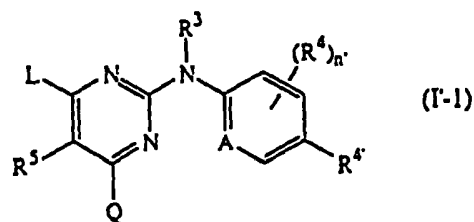
jej N-oxid, farmaceuticky prijateľná adičná soľ a stereochemicky izomérna forma, kde L, Q, R³, R⁴, R⁵ a A majú význam uvedený vo vzorci I a

R⁴ je halo, C₁₋₆alkyl, kyano, aminokarbonyl, nitro, trihalometyl, trihalometyloxy alebo C₁₋₆alkyl substituovaný kyano alebo aminokarbonylom;

n' je 0, 1, 2 alebo 3;

s podmienkou, že Q a L sú iné ako anilino, 2,4,6-trinitroanilino, 3-metoxyanilino, 4-metoxyanilino, 3,4-dimetoxyanilino, 3-chlór-4-fluóranilino, 4-kyanoanilino, 2-(C₁₋₆)anilino, 4-(C₁₋₆)anilino, 3-chlóranilino, 4-brómanilino, 4-nitroanilino a 4-chlóranilino.

6. Zlúčenina ako je nárokovaná v nároku 5, kde zlúčenina má vzorec



7. Zlúčenina ako je nárokovaná v nároku 6, kde L a Q sú iné ako anilino, 2,4,6-trinitroanilino, 4-(C₁₋₆alkyl)anilino, 4-brómanilino, 4-nitroanilino a 4-chlóranilino.

8. Zlúčenina ako je nárokovaná v nároku 6 alebo 7, kde R^4 je kyano, aminokarbonyl alebo C_{1-6} alkyl substituovaný kyano alebo aminokarbonylom.

9. Zlúčenina ako je nárokovaná v ktoromkoľvek nároku 5 až 8, kde L je 2,6-dichlórbenzyl alebo L je $-X^1-R^6$, kde X^1 je $-NR^3-$, $-S-$ alebo $-O-$ a R^6 je 2,4,6-trichlórfenyl, 2,4,6-trimetylfenyl, 2,4-dibróm-3,5-dichlórfenyl, 2,4-dibróm-6-fluórfenyl, 2,4-dichlór-6-metylfenyl, 2,6-dibróm-4-izopropylfenyl, 2,6-dibróm-4-metylfenyl, 2,6-dibróm-4-prop-1-ylfenyl, 2,6-dichlór-4-kyanofenyl, 2,6-dichlór-4-trifluórmetoxyfenyl, 2,6-dichlór-4-trifluór-metylfenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2,6-dimetyl-4-(1,1-dimetyl-etyl)fenyl, 2,6-dimetylfenyl, 2-bróm-4-fluór-6-metylfenyl, 2-bróm-6-chlór-4-fluórfenyl, 4-bróm-2,6-dimetylfenyl, 4-chlór-2,6-dimetylfenyl, 4-kyano-2,6-dimetylfenyl; alebo L je $-X^2-Alk-R^7$, kde $-X^2-Alk-$ je $-NH-CH_2-$ a R^7 je fenyl.

10. Zlúčenina ako je nárokovaná v ktoromkoľvek nároku 5 až 9, kde Q je vodík, L je $-X^1-R^6$, kde X^1 je $-NH-$ a R^6 je 2,4,6-trimetylfenyl alebo 4-kyano-2,6-dimetylfenyl, časť NR^3 (prípadne substituovaný fenyl alebo pyridyl) predstavuje p-kyanoanilino a je v 2 polohe pyrimidínového kruhu.

11. Zlúčenina ako je nárokovaná v ktoromkoľvek nároku 5 až 10, kde R^4

je halo, kyano, aminokarbonyl alebo $kyanoC_{1-6}alkyl$; n je nula, A je CH, R^3 je vodík; R^5 je vodík alebo metyl; Q je vodík alebo NHR^1 ; a L zahrňuje fenyl, 2,4,6-trichlórfenyl, 2,4,6-trimetylfenyl, 2,4-dibróm-3,5-dichlórfenyl, 2,4-dibróm-6-fluórfenyl, 2,4-dichlór-6-metylfenyl, 2,6-dibróm-4-izopropylfenyl, 2,6-dibróm-4-metylfenyl,

2,6-dibróm-4-prop-1-ylfenyl, 2,6-dichlór-4-kyanofenyl, 2,6-dichlór-4-trifluórmetoxyfenyl, 2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2,6-dimetyl-4-(1,1-dimetyletyl)fenyl, 2,6-dimetylfenyl, 2-bróm-4-fluór-6-metylfenyl, 2-bróm-6-chlór-4-fluórfenyl, 4-bróm-2,6-dimetylfenyl, 4-chlór-2,6-dimetylfenyl alebo 4-kyano-2,6-dimetylfenyl.

12. Zlúčenina ako je nárokovaná v nároku 5, kde zlúčenina je

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-pyrimidinyl]-amino]benzotrilit;

6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-N2-(4-fluórfenyl)-2,4-pyrimidindiamín;

4-[[4-[(2,4-dichlórfenyl)metyl]-6-[(4-hydroxybutyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;

N-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyrimidinyl]acetamid;

N-[2-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-4-pyrimidinyl]butánamid;

4-[[2-amino-6-(2,6-dichlórfenoxy)-4-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(2-hydroxy-2-fenyletyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[3-(2-oxo-1-pyrrolidiny)propyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit-monohydrochlorid;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrilit;

4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-(hydroxyamino)-2-
-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
4-[[4-[(2-kyanoetyl)amino]-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-2-
-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-6-[[2-(1-pyrrolidinyl)-
etyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl]-2-
-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
N2-(4-brómfenyl)-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl-2,4-
-pyrimidíndiamín;
4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-
benzonitril;
4-[[2-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-
benzonitril;
4-[[4-[(2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]-
benzonitril;
4-[[4-(2,4,6-trimetylfenoxi)-2-pyrimidinyl]amino]-
benzonitril;
4-[[4-[(2,6-dichlórfenyl)tio]-2-pyrimidinyl]amino]-
benzonitril;
4-[[4-[[2,6-dibróm-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-2-
-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
4-[[4-[[2,6-dichlór-4-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-
-pyrimidinyl]amino]benzonitril;
4-[[4-[(2,4-dichlór-6-metylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-
amino]benzonitril;
4-[[2-[(kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetyl-
benzonitril;
4-[[4-[(2,4-dibróm-6-fluórfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]-
amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)metyl]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzoacetonitril;

4-[[4-[metyl(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

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

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)tio]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

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

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

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

4-[[4-(2-bróm-4-chlór-6-metylfenoxy)-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(4-chlór-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

3,5-dichlór-4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[[2,6-dichlór-4-(trifluórmetoxy)fenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,4-dibróm-3,6-dichlórfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-dibróm-4-propylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamid;

4-[[4-[(4-(1,1-dimetyletyl)-2,6-dimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-4-pyrimidinyl]oxy]-3,5-dimetylbenzonitril;

4-[[4-[(4-chlór-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitril;

4-[[4-[[4-(1,1-dimetyletyl)-2,6-dimetylfenyl]amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(4-bróm-2,6-dimetylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[5-metyl-4-[(2,4,6-trimetylfenyl)tio]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,6-dibróm-4-propylfenyl)amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzamid, N3-oxid;

N2-(4-chlórphenyl)-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)-2,4-pyrimidín-diamín;

4-[[4-[[2,6-dibróm-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-5-metyl-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril;

4-[[2-[(4-kyanofenyl)amino]-5-metyl-4-pyrimidinyl]amino]-3,5-dimetylbenzonitril;

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

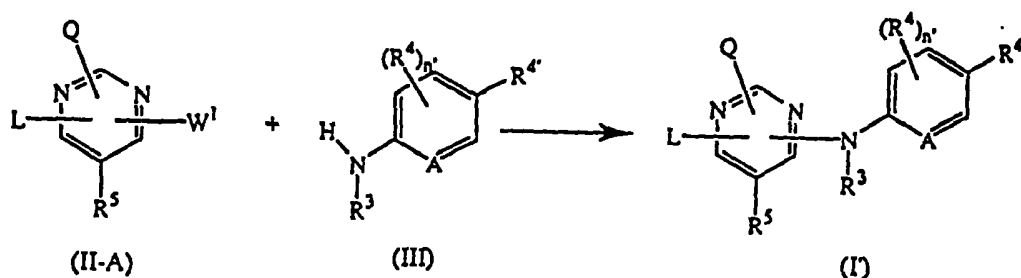
ich N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli a stereochemicky izoméne formy.

13. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahrňuje farmaceuticky prijateľný nosič a terapeuticky aktívne množstvo zlúčeniny ako je definovaná v ktoromkoľvek nároku 5 až 12.

14. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku ako je definovaný v nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny ako je definovaná v ktoromkoľvek nároku 5 až 12 bezprostredne zmiesi s farmaceuticky prijateľným nosičom.

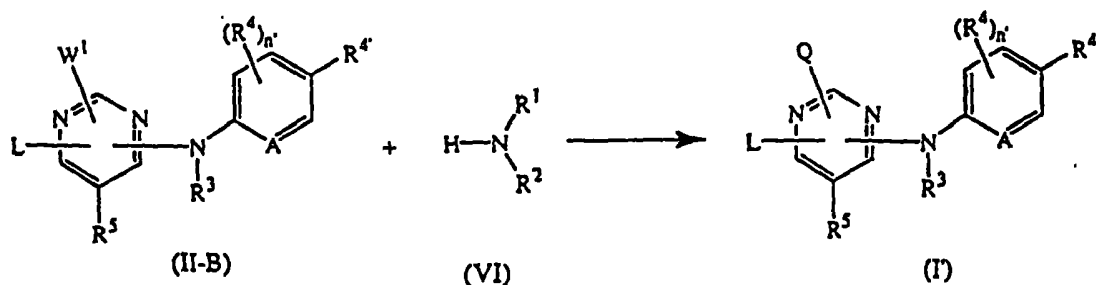
15. Spôsob prípravy zlúčeniny ako je definovaná v nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahrňuje

a) reakciu medziproduktu všeobecného vzorca II-A, kde W^1 je vhodná odštepujúca sa skupina s aminovým derivátom všeobecného vzorca III, prípadne v rozpúšťadle, v inertnej atmosfére pre reakciu, prípadne v prítomnosti kyseliny



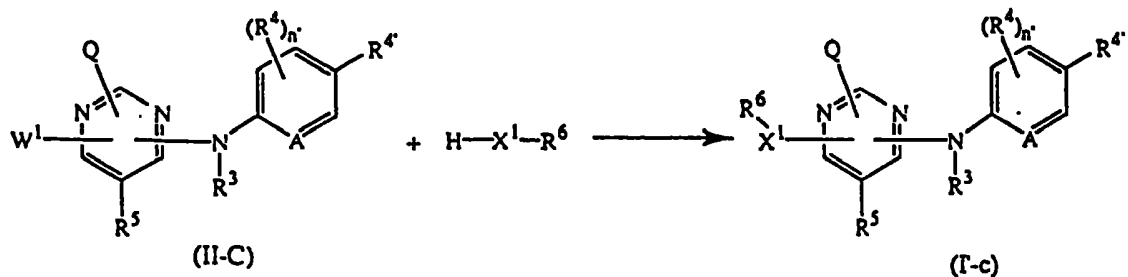
kde Q, R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , A a n' a L majú význam uvedený v nároku 5

b) reakciu medziproduktu všeobecného vzorca II-B, kde W^1 je vhodná odštepujúca sa skupina s aminovým derivátom všeobecného vzorca VI, prípadne v rozpúšťadle, v inertnej atmosfére pre reakciu, prípadne v prítomnosti kyseliny



c) reakciu medziproduktu $H-X^1-R^6$ s medziproduktom všeobecného vzorca II-C vo vhodnom rozpúšťadle, prípadne v

prítomnosti vhodnej kyseliny alebo bázy; takto získané zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde L je $-X^1-R^6$, kde uvedené zlúčeniny sú predstavované všeobecným vzorcom I'-c.



alebo ak je to žiadúce, zlúčeniny všeobecného vzorca I' sa prevedú na iné podľa transformácií známych v stave techniky, a ďalej, ak je to žiadúce, zlúčeniny všeobecného vzorca I' sa prevedú na terapeuticky aktívnu netoxickú kyslú adičnú soľ spracovaním s kyselinou alebo na terapeuticky aktívnu netoxickú bázickú adičnú soľ spracovaním s bázou alebo opačne, kyslá adičná soľ sa prevedie na voľnú bázu spracovaním s bázou alebo bázická adičná soľ sa prevedie na voľnú kyselinu spracovaním s kyselinou; a ak je to žiadúce, pripravia sa ich stereochemicky izoméne formy alebo N-oxidy.

16. Zlúčenina ako je nárokovaná v nároku 5 pre použitie ako liečivo.

17. Kombinácia zlúčeniny všeobecného vzorca I ako je definovaná v nároku 1 a iné antiretrovírusové zlúčeniny.

18. Kombinácia zlúčeniny všeobecného vzorca I' ako je definovaná v nároku 5 a iné antiretrovírusové zlúčeniny.

19. Kombinácia ako je nárokovaná v nároku 17 alebo 18 pre použitie ako liečivo.

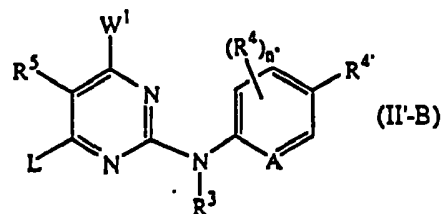
20. Produkt obsahujúci (a) zlúčeninu všeobecného vzorca I, ako je definovaná v nároku 1 a (b) ďalšiu antiretrovirusovú zlúčeninu, ako kombinačný prostriedok pre súčasné, oddelené alebo sekvenčné použitie pri anti-HIV liečbe.

21. Produkt obsahujúci (a) zlúčeninu všeobecného vzorca I', ako je definovaná v nároku 5 a (b) ďalšiu antiretrovirusovú zlúčeninu, ako kombinačný prostriedok pre súčasné, oddelené alebo sekvenčné použitie pri anti-HIV liečbe.

22. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahrňuje farmaceuticky prijateľný nosič a ako aktívne zložky (a) zlúčeninu všeobecného vzorca I ako je definovaná v nároku 1 a (b) ďalšiu antiretrovirusovú zlúčeninu.

23. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahrňuje farmaceuticky prijateľný nosič a ako aktívne zložky (a) zlúčeninu všeobecného vzorca I' ako je definovaná v nároku 5 a (b) ďalšiu antiretrovirusovú zlúčeninu.

24. Zlúčenina všeobecného vzorca II'-B



kde R^3 , R^4 , $R^{4'}$, n' , A a L majú význam definovaný v nároku 5 a W^1 je halogén.