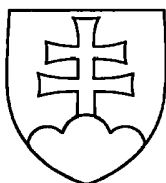


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 24. 3. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/079 633,
98201589.3
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 27. 3. 1998
14. 5. 1998
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: US, 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/EP99/02044
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO99/50256

(21) Číslo dokumentu:

1405-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7 :

C07D 251/70

C07D 251/52

A61K 31/53

C07D 403/12

C07D 251/42

C07D 251/50

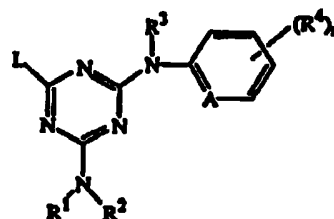
C07D 251/66

- (71) Prihlasovateľ: Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE;
(72) Pôvodca: Daeyaert Frederik Frans Desiré, Antwerpen, BE;
De Corte Bart, Southampton, PA, US;
De Jonge Marc René, Tilburg, NL;
Heeres Jan, Vosselaar, BE;
Ho Chih Yung, Lansdale, PA, US;
Janssen Paul Adriaan Jan, Vosselaar, BE;
Kavash Robert W., Glenside, PA, US;
Koymans Lucien Maria Henricus, Retie, BE;
Kukla Michael Joseph, Maple Glen, PA, US;
Ludovici Donald Willam, Quakertown, PA, US;
(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov: Deriváty trisubstituovaného 1,3,5-triazínu na liečenie infekcií HIV

(57) Anotácia:

Je opísané použitie zlúčenín vzorca (I) ich N-oxidov, farmaceuticky prijateľných adičných solí a ich stereochemicky izomérnych foriem, kde A je CH, CR⁴ alebo N; n je 0 až 4; 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; alebo R¹ a R² spolu môžu tvoriť pyrrolidín, piperidín, morfolín, azido alebo mono-, alebo di(C₁₋₁₂alkyl) amino-C₁₋₄alkylidén; R³ je H, aryl, C₁₋₆alkylkarbonyl, prípadne substituovaný C₁₋₆alkyl a každé R⁴ je nezávisle OH, halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, CN, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl alebo trihalometyloxy; L je -X-R⁵ alebo -X-Alk-R⁶; kde R⁵ a R⁶ sú nezávisle indanyl, indolyl alebo fenyl; každý z uvedeného indanylu, indolyly alebo fenylu môže byť substituovaný; X je -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- alebo -S(=O)₂-; na prípravu liečiva na liečenie subjektov, ktoré trpia infekciou HIV. Ďalej sú opísané zlúčeniny, ktoré sú podskupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I), ich príprava a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú.



(I)

SK 1405-2000 A3

Deriváty trisubstituovaného 1,3,5-triazínu na liečenie infekcií HIV

Oblasť techniky

Vynález sa týka trisubstituovaných derivátov 1,3,5-triazínu, 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 na liečenie subjektov, ktoré trpia infekciou HIV (Human Immunodeficiency Virus).

Doterajší stav techniky

Substituované 1,3,5-triazíny sú popísané v stave techniky.

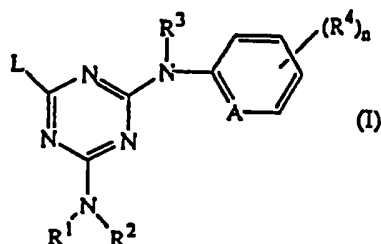
Napríklad Zerkowski a kol. v Chem. Mater (1994), 6(8), 1250-1257 popisuje 4-[[4-amino-6-[(4-jódfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril a je použitý na výskum kryštálovej štruktúry H-viazaných komplexov. US patent 2 671 810 popisuje 4-kyanoanilíno substituované 1,3,5-triazíny, ktoré sú užitočné ako plastifikátory, povrchovo aktívne činidlá a ako zložky parfémov. Patent Veľkej Británie 701789 popisuje spôsob prípravy 4-kyanoanilíno substituovaných 1,3,5-triazínov.

Podstata vynálezu

Teraz bolo neočakávane zistené, že zlúčeniny všeobecného vzorca I účinne inhibujú replikáciu HIV a následne

môžu byť užitočné na liečenie jednotlivcov infikovaných HIV.

Predkladaný vynález sa týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I



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

A je CH, CR⁴ alebo N;

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

R¹ a R² sú vždy nezávisle vybrané 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 viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa 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;

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 nezávislé hydroxy, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl alebo trihalometyloxy;

L je $-X-R^5$ alebo $-X-Alk-R^6$; kde

R^5 a R^6 sú nezávisle indanyl, indolyl alebo fenyl; každý z uvedeného indanylu, indolyly alebo fenylu môže byť substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, kyano, nitro, amino a trifluórmetyl; a

X je $-NR^3-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ alebo $-S(=O)-$;

Alk je C_{1-6} alkándiyl;

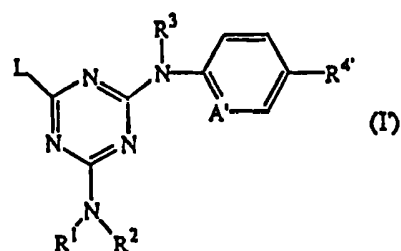
aryl je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, nitro a trifluórmetyl;

Het je alifatický alebo aromatický heterocyklický zvyšok, kde uvedený alifatický, heterocyklický zvyšok je vybratý zo súboru, ktorý zahrňuje 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 zahrňuje pyrroly, furany, tieny, pyridiny, 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.

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 jej N-oxidovej formy, farmaceuticky prijateľnej adičnej soli alebo stereochemicky izomérnej formy v zmesi s farmaceutickým nosičom.

Zvláštnne vyhotovenie predkladaného vynálezu sa týka zlúčenín všeobecného vzorca



kde premenné R^1 , R^2 , R^3 a L sú definované vo vzorci I; a A' je CH alebo N;

$R^{4'}$ je kyano, aminokarbonyl, nitro alebo trifluórmetyl;
s podmienkou, že

- * keď $R^{4'}$ je kyano, R^3 je vodík, L je $-X-R^5$, kde X je NH a R^5 je 4-kyanofenyl alebo 4-jódofenyl, potom skupina NR^1R^2 je iná ako NH_2 , $NH[CH_2CH_2N(C_2H_5)_2]$, $N(C_2H_5)_2$, $NHCH_3$, NHC_2H_5 alebo $NH(4\text{-kyanofenyl})$;
- * keď $R^{4'}$ je trifluórmetyl, R^3 je vodík, L je $-X-R^5$, kde X je NH a R^5 je 4-trifluórmetylfenyl, potom skupina NR^1R^2 je iná ako NH_2 alebo $N[(CH_2)_6CH_3]_2$;
- * keď $R^{4'}$ je nitro, R^3 je vodík alebo metyl, L je $-X-R^5$, kde X je NH alebo $N-CH_3$ a R^5 je 4-fluórfenyl,

2,6-dimetylfenyl, 4-metylfenyl alebo 4-nitrofenyl, potom skupina NR^1R^2 je iná ako NHaryl , NCH_3aryl , N(aryl)_2 , NH_2 , $\text{NH}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$, $\text{NH}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]$, $\text{NH}[\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5]$, $\text{NH}[\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}]$ alebo $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$;

- * keď R^4 je nitro, R^3 je vodík, L je $-\text{X}-\text{R}^5$, kde X je $\text{S}(\text{O})_2$ alebo S a R^5 je fenyl alebo 4-chlórfenyl, potom R^1 a R^2 sú iné ako aryl alebo $\text{C}_{1-12}\text{alkyl}$ substituovaný jednou alebo viacerými karboxylovými skupinami;

ich N-oxidové formy, farmaceuticky prijateľných adičných solí alebo stereochemicky izomérnych foriem.

Vyššie uvedené a nasledujúce výrazy majú tento význam: Halogén znamená fluór, chlór, bróm a jód; $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ 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; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ako skupina alebo časť skupiny znamená nasýtené uhľovodíkové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ako je definované pre $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ a rovnako ich vyššie homológy obsahujúce 5 alebo 6 atómov uhlíka, ako je napríklad pentyl alebo hexyl; $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$ ako skupina alebo časť skupiny znamená nasýtené uhľovodíkové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ako je definované pre $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ a rovnako ich vyššie homológy obsahujúce 7 až 10 atómov uhlíka, ako je napríklad heptyl, oktyl, nonyl alebo decyl; $\text{C}_{1-12}\text{alkyl}$ ako skupina alebo časť skupiny znamená nasýtené uhľovodíkové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ako je definované pre $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$ a rovnako ich vyššie homológy obsahujúce 11 alebo 12 atómov uhlíka, ako je napríklad undecyl, dodecyl a podobne; $\text{C}_{1-4}\text{alkylidén}$ ako skupina alebo časť skupiny znamená geminálne 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.

Keď R^5 je prípadne substituovaný indanyl alebo indonyl, je výhodne pripojený k zostávajúcej časti molekuly cez kondenzovaný fenylový kruh. Napríklad R^5 je výhodne 4-, 5-, 6- alebo 7-indolyl.

Výraz (=O) ako sa používa vyššie tvorí karbonylovú časť, pokiaľ je viazaný k atómu uhlíka.

Keď sa ktorákoľvek z premenných (napríklad aryl, R^i , R^j atď.) vyskytuje viac ako jedenkrát v ktorejkoľvek zložke, každá definícia je nezávislá.

Čiary nakreslené ku kruhovému systému od substituenta indikujú, že väzba môže byť pripojená ku ktorémukoľvek vhodnému atómu kruhu. Napríklad skupina R^1 môže byť pripojená ku ktorémukoľvek prístupnému atómu uhlíka fenylového alebo pyridylového kruhu.

Výraz farmaceuticky prijateľné kyselinové adičné soli, ako sa tu používa, zahŕňa terapeuticky účinné netoxické formy kyslých adičných solí, ktoré sú schopné tieto zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo I' tvoriť. Zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo I', ktoré majú bázičné vlastnosti, môžu byť prevedené na farmaceuticky prijateľné kyslé adičné soli pôsobením vhodnej kyseliny na uvedenú

bázickú formu. Vhodné kyseliny zahrňujú napríklad anorganické kyseliny, ako sú kyseliny halogénovodíkové, napríklad kyselina bromovodíková; kyselina sírová; kyselina dusičná; kyselina fosforečná a podobné kyseliny; alebo organické kyseliny, ako 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 metán-sulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzén-sulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina cyklámová, kyselina salicylová, kyselina p-aminosalicylová, kyselina pamoová a podobné kyseliny.

Výraz adičné soli rovnako zahrňuje hydráty a rozpúšťadlové adičné formy, ktoré sú zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo I' schopné tvoriť. Príkladom takýchto foriem sú napríklad hydráty, alkoholáty a podobne.

Výraz stereochemicky izoméne formy zlúčenín všeobecného vzorca I alebo I', 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 všeobecného vzorca I alebo I' 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 všeobecného vzorca I

alebo I', ako vo svojej čistej forme, tak vo vzájomnej zmesi spadajú do rozsahu vynálezu.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo I' 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 všeobecného vzorca I" alebo "zlúčeniny všeobecného vzorca I'" rovnako zahŕňa ich N-oxidy, ich farmaceuticky prijateľné kyslé adičné soli a všetky stereoizomérne formy.

Výhodne L je $-X-R^5$, kde R^5 je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, C_{1-6} alkylkarbonyl, nitro a trifluórmetyl.

Rovnako výhodné zlúčeniny sú tie zlúčeniny podľa vynálezu, kde R^5 a R^6 sú indanyl alebo indolyl, obidva prípadne substituované jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, kyano, nitro, amino a trifluórmetyl; alebo R^5 a R^6 sú fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, kyano, nitro, amino a trifluórmetyl, pričom aspoň jeden zo substituentov je v orto polohe vo vzťahu k $-X-$ alebo $-X-Alk-$.

Najmä L je 2,3,4,5,6-pentachlórfenoxy,
2,3,5,6-tetrafluór-4-hydroxyfenoxy, 2,3,6-trichlórfenoxy,
2,4,6-tribróm-3,5-dimetylfenoxy, 2,4,6-tribrómfenoxy,
2,4,6-trichlórfenoxy, 2,4,6-trifluórfenoxy,
2,4,6-trimetylfenoxy, 2,4-dichlór-3,5,6-trimetylfenoxy,
2,4-dichlór-6-metylfenoxy, 2,4-dichlórfenoxy,
2,4-dimetylfenoxy, 2,5-dimetylfenoxy,
2,6-dibróm-4-chlór-3,5-dimetylfenoxy,
2,6-dibróm-4-metylfenoxy, 2,6-dichlór-4-fluórfenoxy,
2,6-dichlórfenoxy, 2,6-dimetoxyfenoxy,
2,6-dimetyl-4-nitrofenoxy, 2,6-dimetylfenoxy,
2-acetyl-4,6-dichlórfenoxy, 2-acetyl-4,6-difluórfenoxy,
2-amino-4,6-dichlór-5-metylfenoxy,
4-acetyl-2,6-dimetylfenoxy, 4-amino-2,6-dimetylfenoxy,
4-bróm-2,6-dimetylfenoxy, 4-bróm-2-chlór-6-metylfenoxy,
4-chlór-2,3,6-trimetylfenoxy, 4-chlór-2,6-dimetylfenoxy,
4-kyano-2-metoxyfenoxy, 4-formyl-2,6-dimetylfenoxy,
4-jód-2,6-dimetylfenoxy, 2,3,4,5,6-pentafluóranilíno,
2,3,4-trimetoxy-6- (metyloxykarbonyl) anilíno,
2,4,6-tribrómanilíno, 2,4,6-trichlóranilíno,
2,4,6-trimetoxyanilíno, 2,4,6-trimetylanilíno,
2,4-dichlór-6-metylanilíno,
2,4-dichlór-6-trifluórmetylanilíno,
2,6-dibróm-4-izopropylanilíno, 2,6-dibróm-4-metylanilíno,
2,6-dichlór-4-trifluórmetylanilíno, 2,6-dichlóranilíno,
2,6-dietylanilíno, 2,6-dimetylanilíno,
2-acetyl-5-metylanilíno, 2-bróm-4,6-difluóranilíno,
2-chlór-4,6-dimetylanilíno, 2-chlór-4-fluór-5-metylanilíno,
2-chlór-6-metylanilíno, 2-etyl-6-metylanilíno,
2-izopropyl-6-metylanilíno, 3-amino-2,4,6-trimetylanilíno,

3-bróm-2,4,6-trimetylanilíno, 3-chlór-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2,6-dietylanilíno, 4-bróm-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2-chlór-6-metylanilíno, 4-metylanilíno,
N-metyl-2,4,6-trimetylanilíno, 2,4,5-trichlórfenylytio,
2,4,6-trimetylfenylytio, 2,4-dichlórfenylytio,
2,4-difluórfenylytio, 2,4-dimetylfenylytio,
2,6-dichlórfenylytio, 2-chlór-4-fluórfenylytio,
2,4,6-trichlórfenylhydrazinyl, 2,6-dichlórfenylhydrazinyl,
2,4-dichlór-6-metylbenzylamino, 2,4-dimetoxybenzylamino,
indol-4-yloxy alebo 5-acetyl-7-metylindán-4-yloxy;

zvlášť L je 2,3,4,5,6-pentachlórfenoxy,
2,3,6-trichlórfenoxy, 2,4,6-tribróm-3,5-dimetylfenoxy,
2,4,6-tribrómfenoxy, 2,4,6-trichlórfenoxy,
2,4,6-trifluórfenoxy, 2,4,6-trimetylfenoxy,
2,4-dichlór-3,5,6-trimetylfenoxy,
2,4-dichlór-6-metylfenoxy, 2,4-dichlórfenoxy,
2,4-dimetylfenoxy, 2,5-dimetylfenoxy,
2,6-dibróm-4-chlór-3,5-dimetylfenoxy,
2,6-dibróm-4-metylfenoxy, 2,6-dichlór-4-fluórfenoxy,
2,6-dichlórfenoxy, 2,6-dimetoxyfenoxy,
2,6-dimetyl-4-nitrofenoxy, 2,6-dimetylfenoxy,
2-acetyl-4,6-difluórfenoxy, 4-acetyl-2,6-dimetylfenoxy,
4-bróm-2,6-dimetylfenoxy, 4-bróm-2-chlór-6-metylfenoxy,
4-chlór-2,3,6-trimetylfenoxy, 4-chlór-2,6-dimetylfenoxy,
4-kyan-2-metoxyfenoxy, 4-formyl-2,6-dimetylfenoxy,
4-jód-2,6-dimetylfenoxy, 2,4,6-tribrómanilíno,
2,4,6-trichlóranilíno, 2,4,6-trimetoxyanilíno,
2,4,6-trimetylanilíno, 2,4-dichlór-6-metylanilíno,
2,4-dichlór-6-trifluórmetylanilíno,
2,6-dibróm-4-izopropylanilíno, 2,6-dibróm-4-metylanilíno,
2,6-dichlór-4-trifluórmetylanilíno, 2,6-dichlóranilíno,

2,6-dietylanilíno, 2,6-dimetylanilíno,
2-bróm-4,6-difluóranilíno, 2-chlór-4,6-dimetylanilíno,
2-chlór-4-fluór-5-metylanilíno, 2-chlór-6-metylanilíno,
2-etyl-6-metylanilíno, 3-amino-2,4,6-trimetylanilíno,
3-bróm-2,4,6-trimetylanilíno, 3-chlór-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2,6-dietylanilíno, 4-bróm-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2-chlór-6-metylanilíno,
N-metyl-2,4,6-trimetylanilíno,
2,4,5-trichlórfenylytio, 2,4,6-trimetylfenylytio,
2,4-dichlórfenylytio, 2,4-difluórfenylytio,
2,4-dimetylfenylytio, 2,6-dichlórfenylytio,
2-chlór-4-fluórfenylytio, 2,4,6-trichlórfenylhydrazinyl,
2,6-dichlórfenylhydrazinyl, 2,4-dichlór-6-metylbenzylamino,
alebo 5-acetyl-7-metylindán-4-yl-oxy;

výhodnejšie L je 2,3,6-trichlórfenoxy
2,4,6-tribróm-3,5-dimetylfenoxy, 2,4,6-trichlórfenoxy,
2,4,6-trifluórfenoxy, 2,4,6-trimetylfenoxy,
2,4-dichlór-6-metylfenoxy, 2,4-dichlórfenoxy,
2,4-dimetylfenoxy, 2,5-dimetylfenoxy,
2,6-dibróm-4-metylfenoxy, 2,6-dichlór-4-fluórfenoxy,
2,6-dichlórfenoxy, 2,6-dimetyl-4-nitrofenoxy,
2,6-dimetylfenoxy, 4-acetyl-2,6-dimetylfenoxy,
4-bróm-2,6-dimetylfenoxy, 4-bróm-2-chlór-6-metylfenoxy,
4-chlór-2,3,6-trimetylfenoxy, 4-chlór-2,6-dimetylfenoxy,
4-formyl-2,6-dimetylfenoxy, 4-jód-2,6-dimetylfenoxy,
2,4,6-tribrómanilíno, 2,4,6-trichlóranilíno,
2,4,6-trimetylanilíno, 2,4-dichlór-6-metylanilíno,
2,4-dichlór-6-trifluórmetylanilíno,
2,6-dibróm-4-izopropylanilíno, 2,6-dibróm-4-metylanilíno,
2,6-dichlór-4-trifluórmetylanilíno, 2,6-dichlóranilíno,

2,6-dimetylanilíno, 2-bróm-4,6-difluóranilíno,
2-chlór-4,6-dimetylanilíno, 2-chlór-6-metylanilíno,
2-etyl-6-metylanilíno, 3-amino-2,4,6-trimetylanilíno,
3-bróm-2,4,6-trimetylanilíno, 3-chlór-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2,6-dietylanilíno, 4-bróm-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2-chlór-6-metylanilíno,
N-metyl-2,4,6-trimetylanilíno,
2,4,5-trichlórfenylytio, 2,4,6-trimetylfenylytio,
2,4-dichlórfenylytio, 2,4-dimetylfenylytio,
2,6-dichlórfenylytio, 2-chlór-4-fluórfenylytio,
2,4,6-trichlórfenylhydrazinyl, 2,6-dichlórfenylhydrazinyl,
2,4-dichlór-6-metylbenzylamino, alebo
5-acetyl-7-metyllindán-4-yl-oxy;

Zvlášť zaujímavé sú zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo I', kde L je $-X-R^5$.

Zvláštna skupina zlúčenín sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde $R^{4'}$ je kyano, L je $-X-R^5$ a R^5 je iné ako 4-kyanofenyl alebo 4-jódfenyl, predovšetkým R^5 je fenyl substituovaný dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, kyano, nitro, amino a trifluórmetyl.

Ďalšou zvláštnou skupinou zlúčenín podľa vynálezu sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde $R^{4'}$ je amino-karbonyl.

Rovnako zvláštno zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde A' je CH.

Ešte ďalšie zvláštné zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde L je $-X-R^5$, kde X je $-NR^3-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$ alebo $-O-$ a R^5 je indanyl, indolyl alebo fenyl; každý z uvedeného indanylu, indolyu alebo fenylu môže byť substituovaný dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, kyano, nitro, amino a trifluórmetyl.

Ešte ďalšie zvláštné zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde R^4 je kyano a L je $-X-Alk-R^6-$.

Vhodné zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde R^4 je aminokarbonyl, trifluórmetyl alebo kyano-skupina a L je 2,3,4,5,6-pentachlórfenoxy, 2,3,5,6-tetrafluór-4-hydroxyfenoxy, 2,3,6-trichlórfenoxy, 2,4,6-tribróm-3,5-dimetylfenoxy, 2,4,6-tribrómfenoxy, 2,4,6-trichlórfenoxy, 2,4,6-trifluórfenoxy, 2,4,6-trimetylfenoxy, 2,4-dichlór-3,5,6-trimetylfenoxy, 2,4-dichlór-6-metylfenoxy, 2,4-dichlórfenoxy, 2,4-dimetylfenoxy, 2,5-dimetylfenoxy, 2,6-dibróm-4-chlór-3,5-dimetylfenoxy, 2,6-dibróm-4-metylfenoxy, 2,6-dichlór-4-fluórfenoxy, 2,6-dichlórfenoxy, 2,6-dimetoxyfenoxy, 2,6-dimetyl-4-nitrofenoxy, 2,6-dimetylfenoxy, 2-acetyl-4,6-dichlorofenoxy, 2-acetyl-4,6-difluórfenoxy, 2-amino-4,6-dichlór-5-metylfenoxy, 4-acetyl-2,6-dimetylfenoxy, 4-amino-2,6-dimetylfenoxy, 4-bróm-2,6-dimetylfenoxy, 4-bróm-2-chlór-6-metylfenoxy, 4-chlór-2,3,6-trimetylfenoxy, 4-chlór-2,6-dimetylfenoxy, 4-kyano-2-metoxyfenoxy, 4-formyl-2,6-dimetylfenoxy,

4-jód-2,6-dimetylfenoxy, 2,3,4,5,6-pentafluóranilíno,
2,3,4-trimetoxy-6-(metyloxykarbonyl)anilíno,
2,4,6-tribrómanilíno, 2,4,6-trichlóranilíno,
2,4,6-trimetoxyanilíno, 2,4,6-trimetylanilíno,
2,4-dichlór-6-metylanilíno,
2,4-dichlór-6-trifluórmetylanilíno,
2,6-dibróm-4-izopropylanilíno, 2,6-dibróm-4-metylanilíno,
2,6-dichlór-4-trifluórmetylanilíno, 2,6-dichlóranilíno,
2,6-dietylanilíno, 2,6-dimetylanilíno,
2-acetyl-5-metylanilíno, 2-bróm-4,6-difluóranilíno,
2-chlór-4,6-dimetylanilíno, 2-chlór-4-fluór-5-metylanilíno,
2-chlór-6-metylanilíno, 2-etyl-6-metylanilíno,
2-izopropyl-6-metylanilíno, 3-amino-2,4,6-trimetylanilíno,
3-bróm-2,4,6-trimetylanilíno, 3-chlór-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2,6-dietylanilíno, 4-bróm-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2-chlór-6-metylanilíno, 4-metylanilíno,
N-metyl-2,4,6-trimetylanilíno,
2,4,5-trichlórfenylytio, 2,4,6-trimetylfenylytio,
2,4-dichlórfenylytio, 2,4-difluórfenylytio,
2,4-dimetylfenylytio, 2,6-dichlórfenylytio,
2-chlór-4-fluórfenylytio, 2,4,6-trichlórfenylhydrazinyl,
2,6-dichlórfenylhydrazinyl, 2,4-dichlór-6-metylbenzylamino,
2,4-dimetoxybenzylamino, indol-4-yloxy, alebo
5-acetyl-7-metylindán-4-yloxy;

Ďalšie vhodné zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde R^{4'} je nitro a L je

2,3,4,5,6-pentachlórfenoxy,
2,3,5,6-tetrafluór-4-hydroxyfenoxy, 2,3,6-trichlórfenoxy,
2,4,6-tribró-3,5-dimetylfenoxy, 2,4,6-tribrómfenoxy,
2,4,6-trichlórfenoxy, 2,4,6-trifluórfenoxy,
2,4,6-trimetylfenoxy, 2,4-dichlór-3,5,6-trimetylfenoxy,

2,4-dichlór-6-metylfenoxy, 2,4-dichlórfenoxy,
2,4-dimetylfenoxy, 2,5-dimetylfenoxy,
2,6-dibróm-4-chlór-3,5-dimetylfenoxy,
2,6-dibróm-4-metylfenoxy, 2,6-dichlór-4-fluórfenoxy,
2,6-dichlórfenoxy, 2,6-dimetoxyfenoxy,
2,6-dimetyl-4-nitrofenoxy, 2,6-dimetylfenoxy,
2-acetyl-4,6-dichlorofenoxy, 2-acetyl-4,6-difluórfenoxy,
2-amino-4,6-dichlór-5-metylfenoxy,
4-acetyl-2,6-dimetylfenoxy, 4-amino-2,6-dimetylfenoxy,
4-bróm-2,6-dimetylfenoxy, 4-bróm-2-chlór-6-metylfenoxy,
4-chlór-2,3,6-trimetylfenoxy, 4-chlór-2,6-dimetylfenoxy,
4-kyano-2-metoxyfenoxy, 4-formyl-2,6-dimetylfenoxy,
4-jód-2,6-dimetylfenoxy, 2,3,4,5,6-pentafluóranilíno,
2,3,4-trimetoxy-6- (metyloxykarbonyl) anilíno,
2,4,6-tribrómanilíno, 2,4,6-trichlóranilíno,
2,4,6-trimetoxyanilíno, 2,4,6-trimetylanilíno,
2,4-dichlór-6-metylanilíno,
2,4-dichlór-6-trifluórmetylanilíno,
2,6-dibróm-4-izopropylanilíno, 2,6-dibróm-4-metylanilíno,
2,6-dichlór-4-trifluórmetylanilíno, 2,6-dichlóranilíno,
2,6-dietylanilíno, 2-acetyl-5-metylanilíno,
2-bróm-4,6-difluóranilíno, 2-chlór-4,6-dimetylanilíno,
2-chlór-4-fluór-5-metylanilíno, 2-chlór-6-metylanilíno,
2-etyl-6-metylanilíno, 2-izopropyl-6-metylanilíno,
3-amino-2,4,6-trimetylanilíno,
3-bróm-2,4,6-trimetylanilíno, 3-chlór-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2,6-dietylanilíno, 4-bróm-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2-chlór-6-metylanilíno, 4-metylanilíno,
N-metyl-2,4,6-trimetylanilíno, 2,4,5-trichlórfenyltio,
2,4,6-trimetylfenyltio, 2,4-dichlórfenyltio,
2,4-difluórfenyltio, 2,4-dimetylfenyltio,

2,6-dichlórfenylytio, 2-chlór-4-fluórfenylytio,
2,4,6-trichlórfenylyhydrazinyl, 2,6-dichlórfenylyhydrazinyl,
2,4-dichlór-6-metylbenzylamino, 2,4-dimetoxybenzylamino,
indol-4-yloxy, alebo 5-acetyl-7-metylindán-4-yloxy.

Zaujímavou skupinou zlúčenín sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo I', kde je splnená jedna z nasledujúcich podmienok:

- i. R^1 a R^2 sú vždy nezávisle vybraté z vodíka, arylovej skupiny alebo hydroxyskupiny; predovšetkým, keď R^1 je vodík a R^2 je vodík alebo hydroxyskupina;
- ii. R^3 je vodík alebo C_{1-6} alkyl;
- iii. L obsahuje fenyl alebo fenyl substituovaný 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, kyano, nitro, amino a trifluórmetyl; predovšetkým keď substituenty sú vybraté z fluóru, brómu, chlóru, kyano, metylu, etylu, izopropylu a acetyl;
- iv. R^5 alebo R^6 je indolyl, indanyl, fenyl, indanyl substituovaný dvomi alebo tromi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje C_{1-6} alkyl a C_{1-6} alkylkarbonyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi, výhodne dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, hydroxy, C_{1-4} alkyl, metyloxy, metyloxykarbonyl, kyano, amino, trifluórmetyl, nitro, metylkarbonyl a formyl;
- v. X je -O-, -S-, -NR³-, -NH-NH- alebo -N=N-; predovšetkým X je -O- alebo -NH-;
- vi. Alk je metylén.

Ďalšie zaujímavé zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde n je 1, A je CH a R^4 je kyano alebo aminokarbonyl; predovšetkým R^4 je kyanoskupina, substituovaná v 4 polohe voči časti NR^3 .

Ešte ďalšie zaujímavé zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^4 je halogén substituovaný v 4 polohe voči skupine NR^3 , 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, amino, mono- alebo $di(C_{1-12}alkyl)amino$, mono- alebo $di(C_{1-12}alkyl)aminokarbonyl$, kde každá z vyššie uvedených C_{1-12} alkylových skupín môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje C_{1-6} alkyloxy, hydroxy C_{1-6} alkyloxy, karboxyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, kyano, amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, mono- alebo $di(C_{1-6}alkyl)amino$, aryl a Het; alebo R^1 a R^2 spolu môžu tvoriť pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azido alebo mono- alebo $di(C_{1-12}alkyl)aminoC_{1-4}alkylidén$; a L je

2,3,4,5,6-pentachlórfenoxi,
2,3,5,6-tetrafluór-4-hydroxyfenoxi, 2,3,6-trichlórfenoxi,
2,4,6-tribróm-3,5-dimetylfenoxi, 2,4,6-tribrómfenoxi,
2,4,6-trichlórfenoxi, 2,4,6-trifluórfenoxi,
2,4,6-trimetylfenoxi, 2,4-dichlór-3,5,6-trimetylfenoxi,
2,4-dichlór-6-metylfenoxi, 2,4-dichlórfenoxi,
2,4-dimetylfenoxi, 2,5-dimetylfenoxi,
2,6-dibróm-4-chlór-3,5-dimetylfenoxi,
2,6-dibróm-4-metylfenoxi, 2,6-dichlór-4-fluórfenoxi,
2,6-dichlórfenoxi, 2,6-dimetoxyfenoxi,
2,6-dimetyl-4-nitrofenoxi, 2,6-dimetylfenoxi,
2-acetyl-4,6-dichlórfenoxi, 2-acetyl-4,6-difluórfenoxi,

2-amino-4,6-dichlór-5-metylfenoxy,
4-acetyl-2,6-dimetylfenoxy, 4-amino-2,6-dimetylfenoxy,
4-bróm-2,6-dimetylfenoxy, 4-bróm-2-chlór-6-metylfenoxy,
4-chlór-2,3,6-trimetylfenoxy, 4-chlór-2,6-dimetylfenoxy,
4-kyano-2-metoxifyenoxy, 4-formyl-2,6-dimetylfenoxy,
4-jód-2,6-dimetylfenoxy, 2,3,4,5,6-pentafluóranilíno,
2,3,4-trimetoxi-6-(metyloxykarbonyl)anilíno,
2,4,6-tribrómanilíno, 2,4,6-trichlóranilíno,
2,4,6-trimetoxyanilíno, 2,4,6-trimetylanilíno,
2,4-dichlór-6-metylanilíno,
2,4-dichlór-6-trifluórmetylanilíno,
2,6-dibróm-4-izopropylanilíno, 2,6-dibróm-4-metylanilíno,
2,6-dichlór-4-trifluórmetylanilíno, 2,6-dichlóranilíno,
2,6-dietylanilíno, 2-acetyl-5-metylanilíno,
2-bróm-4,6-difluóranilíno, 2-chlór-4,6-dimetylanilíno,
2-chlór-4-fluór-5-metylanilíno, 2-chlór-6-metylanilíno,
2-etyl-6-metylanilíno, 2-izopropyl-6-metylanilíno,
3-amino-2,4,6-trimetylanilíno,
3-bróm-2,4,6-trimetylanilíno, 3-chlór-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2,6-dietylanilíno, 4-bróm-2,6-dimetylanilíno,
4-bróm-2-chlór-6-metylanilíno, 4-metylanilíno,
N-metyl-2,4,6-trimetylanilíno, 2,4,5-trichlórfenylyltio,
2,4,6-trimetylfenylyltio, 2,4-dichlórfenylyltio,
2,4-difluórfenylyltio, 2,4-dimetylfenylyltio,
2,6-dichlórfenylyltio, 2-chlór-4-fluórfenylyltio,
2,4,6-trichlórfenylhydrazinyl, 2,6-dichlórfenylhydrazinyl,
2,4-dichlór-6-metylbenzylamino, 2,4-dimetoxibenzylamino,
indol-4-yloxy, alebo 5-acetyl-7-metylindán-4-yloxy;

Zvlášťne zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo I', kde R^1 je vodík, R^2 je vodík, aryl alebo hydroxy, R^3 je vodík a X je -O- alebo -NH-.

Ďalšie zvlášťne zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo I', kde R^5 alebo R^6 je 2,4-disubstituovaná, 2,5-disubstituovaná, 2,3,6-trisubstituovaná, 2,4,6-trisubstituovaná, 2,3,4,6-tetrasubstituovaná, 2,4,5,6-tetrasubstituovaná alebo 2,3,4,5,6-pentasubstituovaná fenylová skupina; najmä je 2,3,4,5,6-pentahalo, 2,3,5,6-tetrahalo-4-hydroxy-, 2,3,6-trihalo-, 2,4,5-trihalo-, 2,4,6-trihalo-, 2,3,5-di C_{1-4} alkyl-, 2,4,6-tri C_{1-4} alkyl-, 2,4,6-tri C_{1-4} alkoxy-, 2,4-dihalo-3,5,6-tri C_{1-4} alkyl-, 2,4-dihalo-6- C_{1-4} alkyl-, 2,4-dihalo-6-trifluórmetyl-, 2,4-dihalo-, 2,4-di C_{1-4} alkyl-, 2,5-di C_{1-4} alkyl-, 2,6-dihalo-4- C_{1-4} alkyl-, 2,6-dihalo-4-trifluórmetyl-, 2,6-dihalo-, 2,6-di C_{1-4} alkoxy-, 2,6-di C_{1-4} alkyl-4-nitro-, 2,6-di C_{1-4} alkyl-, 2-acetyl-4,6-dihalo-, 2-acetyl-5- C_{1-4} alkyl-, 2-amino-4,6-dihalo-5- C_{1-4} alkyl-, 2-halo-4,6-di C_{1-4} alkyl-, 2,4-dihalo-5- C_{1-4} alkyl-, 2-halo-6- C_{1-4} alkyl-, 2,6-di C_{1-4} alkyl-, 3-amino-2,4,6-tri C_{1-4} alkyl-, 3-halo-2,4,6-tri C_{1-4} alkyl-, 3-halo-2,6-di C_{1-4} alkyl-, 4-acetyl-2,6-di C_{1-4} alkyl-, 4-amino-2,6-di C_{1-4} alkyl-, 4-halo-2,6-di C_{1-4} alkyl-, 4-halo-2,3,6-tri C_{1-4} alkyl-, 4-kyano-2- C_{1-4} alkyloxy-, 4-formyl-2,6-di C_{1-4} alkyl-, 4- C_{1-4} alkyl- alebo 2,3,4-tri C_{1-4} alkyloxy-6-(C_{1-4} alkyloxykarbonyl) fenylová skupina; výhodnejšie je R^5 alebo R^6 2,3,4,5,6-pentachloro-, 2,3,4,5,6-pentafluoro-, 2,3,5,6-tetrafluór-4-hydroxy-, 2,3,6-trichlór-, 2,4,5-trichlór-, 2,4,6-tribróm-3,5-dimetyl-, 2,4,6-tribróm-,

2,4,6-trichlór-, 2,4,6-trifluór-, 2,4,6-trimetyl-,
 2,4,6-trimetoxy-, 2,4-dichlór-3,5,6-trimetyl-,
 2,4-dichlór-6-metyl-, 2,4-dichlór-6-trifluórmetyl-,
 2,4-dichlór-, 2,4-difluór-, 2,4-dimetyl-, 2,5-dimetyl-,
 2,6-dibróm-4-chlór-3,5-dimetyl-, 2,6-dibróm-4-izopropyl-,
 2,6-dibróm-4-metyl-, 2,6-dichlór-4-trifluórmetyl-,
 2,6-dichlór-4-fluór-, 2,6-dichlór-, 2,6-dimetoxy-,
 2,6-dimetyl-4-nitro-, 2,6-dimetyl-, 2,6-dietyl-,
 2-acetyl-4,6-dichlór-, 2-acetyl-4,6-difluór-,
 2-acetyl-5-metyl-, 2-amino-4,6-dichlór-5-metyl-,
 2-bróm-4,6-difluór-, 2-chlór-4,6-dimetyl-,
 2-chlór-4-fluór-5-metyl-, 2-chlór-4-fluór-,
 2-chlór-6-metyl-, 2-etyl-6-metyl-, 2-izopropyl-6-metyl-,
 3-amino-2,4,6-trimetyl-, 3-bróm-2,4,6-trimetyl-,
 3-chlór-2,6-dimetyl-, 4-acetyl-2,6-dimetyl-,
 4-amino-2,6-dimetyl-, 4-bróm-2,6-dietyl-,
 4-bróm-2,6-dimetyl-, 4-bróm-2-chlór-6-metyl-,
 4-chlór-2,3,6-trimetyl-, 4-chlór-2,6-dimetyl-,
 4-kyano-2-metoxy-, 4-formyl-2,6-dimetyl-,
 4-jód-2,6-dimetyl-, 4-metyl alebo 2,3,4-trimetoxy-6-(metyl-
 oxykarbonyl)fenylová skupina.

Výhodné zlúčeniny sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde A' je CH, R^{4'} je kyano, X je -O- alebo -NH- a R⁵ alebo R⁶ sú fenyl substituovaný dvomi alebo tromi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, formyl, nitro alebo kyano.

Najvýhodnejšie zlúčeniny sú
 4-[[4-amino-6-(2,6-dimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2-chlór-6-metylphenyl) amino]-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylphenyl) amino]-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-(hydroxyamino)-6-[(2,4,6-trimetylphenyl) amino]-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2-etyl-6-metylphenyl) amino]-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl) tio]-1,3,5-triazín-2-yl]-amino]benzonitril;

4-[[4-(hydroxyamino)-6-[(2,4,6-trichlórfenyl) amino]-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-(2,4,6-trimetylfenoxi)-1,3,5-triazín-2-yl]-amino]benzonitril;

4-[[4-(hydroxyamino)-6-(2,4,6-trimetylfenoxi)-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2,4-dichlór-6-metylphenyl) amino]-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-[(2,4-dichlór-6-metylphenyl) amino]-6-(hydroxyamino)-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-(hydroxyamino)-6-(2,4,6-trichlórfenoxi)-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril trifluóracetát (1:1);

4-[[4-(4-acetyl-2,6-dimetylfenoxi)-6-amino-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-(2,4,6-tribrómfenoxi)-1,3,5-triazín-2-yl]-amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-(4-nitro-2,6-dimetylfenoxi)-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-(2,6-dibróm-4-metylfenoxi)-1,3,5-triazín-2-yl] amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-(4-formyl-2,6-dimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2,4-dichlórfenyl)tio]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-[(5-acetyl-2,3-dihydro-7-metyl-1H-inden-4-yl)oxy]-6-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(4-bróm-2-chlór-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

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

4-[[4-amino-6-[[2,4-dichlór-6-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

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

4-[[4-amino-6-[(2,6-dibróm-4-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

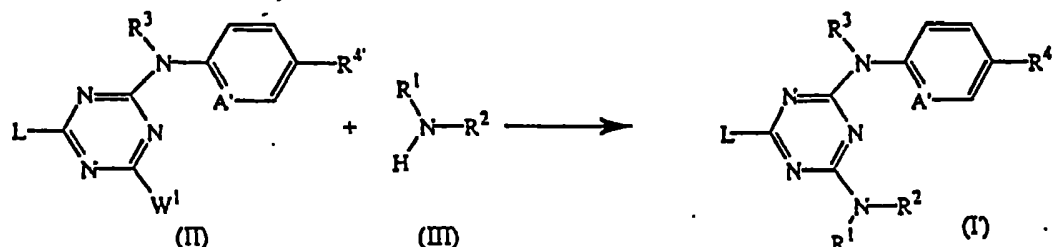
4-[[4-amino-6-[[2,6-dibróm-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

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

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť podľa známych postupov.

Predovšetkým sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I' pripraviť reakciou medziproduktu všeobecného vzorca II kde W' je vhodná odštepujúca sa skupina, ako je napríklad halogén, s aminovým derivátom všeobecného vzorca III v rozpúšťadle, ktoré je inertné pre reakciu, ako je napríklad 1,4-dioxán, tetrahydrofurán, 2-propanol, N-metylpyrrolidinon, a podobne, prípadne v prítomnosti vhodnej

bázy, ako je napríklad hydroxid sodný, hydrid sodný, trietylamin alebo N,N-diizopropyletylamín alebo podobne.



V tejto a 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.

V prípade, že R^2 obsahuje hydroxylovú časť, môže byť výhodné uskutočniť vyššie uvedenú reakciu s chránenou formou medziproduktu III, keď hydroxylová časť nesie vhodnú chrániacu skupinu, ktorá je napríklad trialkylsilylová skupina a nasleduje odstránenie chrániacej skupiny podľa metodológií známych v stave techniky.

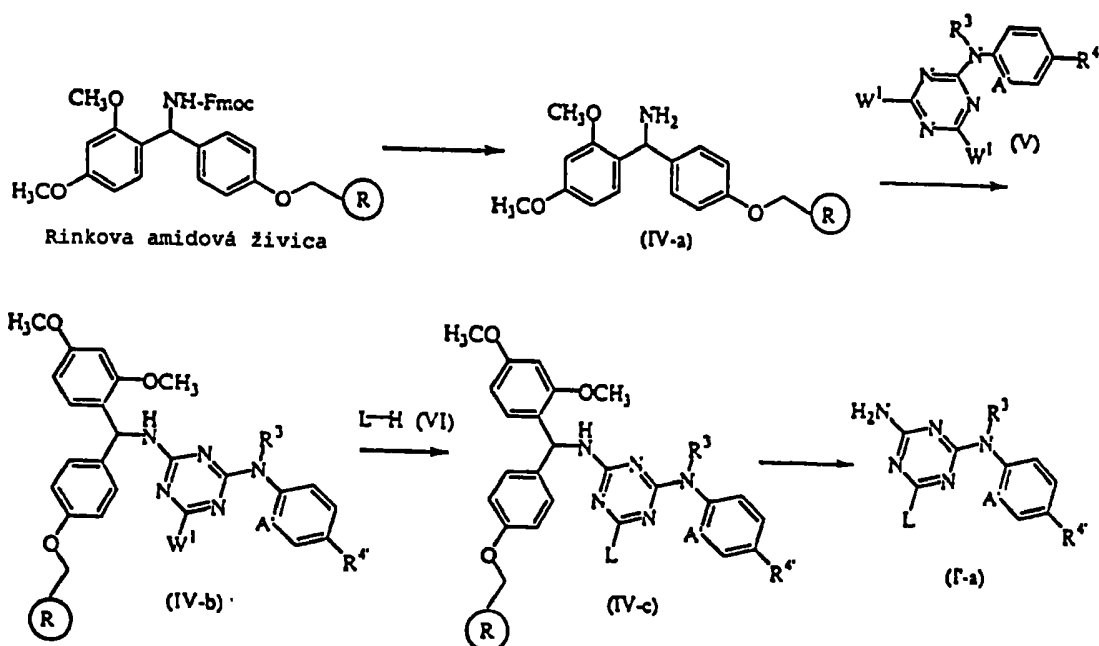
Zlúčeniny všeobecného vzorca I' sa tiež môžu výhodne pripraviť za použitia syntéznych technik v pevnej fáze. Všeobecne syntéza v pevnej fáze zahŕňa reakciu medziproduktu s polymérnym nosičom. Medziprodukt na polymérnom nosiči môže byť potom prevedený cez rad syntetických stupňov. Po každom stupni sa nečistoty odstránia filtráciou živice a niekoľkonásobným premytím rôznymi rozpúšťadlami. V každom stupni môže byť živica rozložená, aby reagovala s rôznymi medziproduktami v nasledujúcom stupni a tak bola umožnená syntéza veľkého

počtu zlúčenín. Po poslednom stupni postupu sa živica spracuje s činidlom alebo postupom tak, aby došlo k odštiepeniu živice zo vzorku.

Vhodné polymérne nosiče zahrňujú napríklad Rink amidovú živicu (Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, California).

Například zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde NR^1R^2 je NH_2 , kde uvedená zlúčenina je predstavovaná všeobecným vzorcom I-a' sa pripraví podľa postupu znázorneného v schéme I.

Schéma I



V schéme I reaguje Rinkova amidová živica vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad N,N-dimetylformamid v prítomnosti piperidínu pri získaní primárneho amínu všeobecného vzorca IV-a a ktorý potom ďalej reaguje s medziproduktom všeobecného vzorca V, kde W' je vhodná odštiepujúca sa skupina, ako je napríklad halogén, v prítomnosti bázy, ako je N,N-diizopropyletylamín vo

vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad dimetylsulfoxid. Nečistoty sa môžu odstrániť niekoľkonásobným premytím rôznymi rozpúšťadlami, ako je napríklad N,N-dimetylformamid, dichlórmétán, dimetylsulfoxid a podobne. Vzniknutý medziprodukt všeobecného vzorca IV-b viazaný na polymér ďalej reaguje s L-H VI. K uľahčeniu tejto transformácie sa môže použiť triflát strieborný, hexametyldisilazid sodný alebo uhličitan cézny. Živica sa ďalej môže spracovať so štiepiacim činidlom, ako je napríklad kyselina trifluóroctová v tetrahydrofuráne a tak sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca I', kde NR^1R^2 je NH_2 .

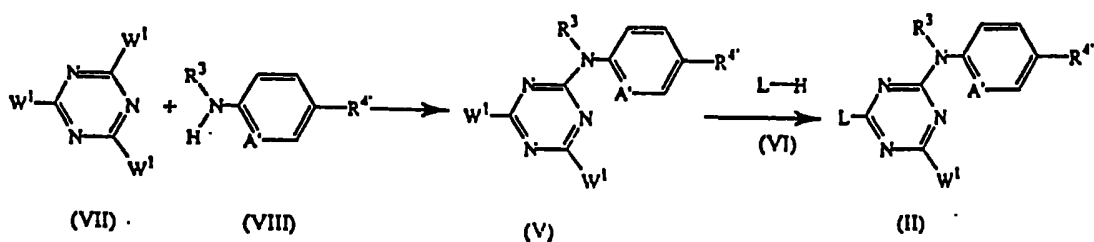
Zlúčeniny všeobecného vzorca I' sa môžu tiež pripraviť konverziou zlúčenín všeobecného vzorca I' na iné podľa postupov známych v stave techniky pre transformačné reakcie.

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

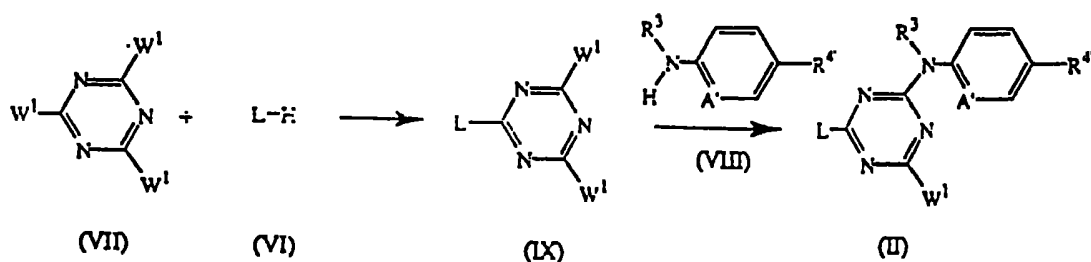
Niektoré medziprodukty uvedené vyššie sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť podľa postupov známych v stave techniky. Príprava niektorých je popísaná ďalej.

Medziprodukty všeobecného vzorca II sa môžu pripraviť reakciou medziproduktu všeobecného vzorca VII, kde W' je vhodná odštepujúca sa skupina, ako je napríklad halogén, s aminovým derivátom všeobecného vzorca VIII v rozpúšťadle, ktoré je inertné pre reakciu, ako je napríklad tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, alebo podobne, v prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad trietylamín a následne reakciou

takto získaného medziproduktu všeobecného vzorca V s medziproduktom všeobecného vzorca VI v rozpúšťadle, ktoré je inertné pre reakciu, ako je napríklad acetonitril, 1,4-dioxán alebo podobne v prítomnosti bázy, ako je napríklad uhličitan draselný, hydrid sodný, N,N-diizopropyletylamín a podobne.



Poradie vyššie uvedenej schémy môže byť opačné, t.j. najskôr reaguje medziprodukt všeobecného vzorca VII s medziproduktom všeobecného vzorca VI a potom vzniknutý medziprodukt všeobecného vzorca IX môže ďalej reagovať s aminovým derivátom všeobecného vzorca VIII za vzniku medziproduktu všeobecného vzorca II.



Zvlášťne medziprodukty sú tie medziprodukty všeobecného vzorca II, kde $R^{4'}$ je definované pri zlúčenine všeobecného vzorca I', R^3 je vodík, A' je CH, W^1 je halogén, ako je chlór a bróm a L má význam definovaný

v zlúčeninách všeobecného vzorca I, s tým, že R^5 je iné ako p-kyanofenyl, p-nitrofenyl, p-metoxifenyl a p-amino-karbonylfenyl a R^6 je iné ako 2-[(4-hydroxyfenyl)etyl]-amino; zvlášťnejšie medziprodukty sú tie, kde R^3 , A' a W^1 majú význam uvedený vyššie, $R^{4'}$ je kyano a L je $-X-R^5$ alebo $-X-Alk-R^6$; kde R^5 a R^6 sú nezávisle indanyl, indolyl alebo fenyl; každý z uvedeného indanylu, indolyly alebo fenylu môže byť substituovaný dvomi, tromi štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, kyano, nitro, amino a tri-fluórmetyl.

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 diastereomericke solné formy. Uvedené diastereomericke solné formy sa potom separujú, napríklad selektívnou alebo frakčnou kryštalizáciou a enantioméry sa nasledovne uvoľnia pomocou zásady. Alternatívne spôsoby separácie enantiomerických foriem zlúčenín všeobecného vzorca I zahŕňujú kvapalinovú chromatografiu, využívajúcu chirálnu stacionárnu fázu. Uvedené čisté stereochemicky izomérne formy môžu byť

rovnako odvodené z odpovedajúcich čistých stereochemických izomérnych foriem príslušných východiskových materiálov, za predpokladu, že reakcia prebieha stereošpecificky. V prípade, že je žiadúci stereoizomér, je výhodné uvedenú zlúčeninu syntetizovať stereošpecifickými spôsobmi prípravy. Tieto spôsoby budú výhodne využívať enatiomericky čisté východiskové materiály.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a I' vykazujú anti-retrovírusové vlastnosti, predovšetkým proti vírusu HIV (Human Immunodeficiency Virus), ktorý je aetiologickým činidlom (Acquired Immune Deficiency Syndrome) AIDS 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 demyelináciou, 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 rezistenciu proti v danom odbore známym nenukleosidovým reverzným transkripčným

inhibítorom. 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 všeobecného vzorca I alebo I' alebo akákoľvek ich podskupina, ich N-oxidy, ich farmaceuticky prijateľné soli a stereochemicky izoméne formy 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. Stav, 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, ako sú zlúčeniny všeobecného vzorca I' môžu byť teda použité ako liečivo proti vyššie zmieneným stavom. Uvedené použitie ako liečivo alebo spôsob liečenia zahŕňujú 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 premiesenu zmes 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, elixírov 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 soľný roztok, glukózový roztok alebo zmes soľného 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 podávania 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 tabliet), 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

výhodnejšie 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. Navyše 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 všeobecného vzorca I alebo I'. Vynález sa teda rovnako týka produktu obsahujúceho (a) zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo I' a (b) ďalšiu anti-retrovírusovú zlúčeninu, ktorý predstavuje kombinovaný prípravok pre 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 antiretrovírusovými zlúčeninami môžu byť známe antiretrovirové zlúčeniny, napríklad inhibítory nukleosidovej reverznej transkriptázy, napr. zidovudin (3'-azido-3'-deoxytimidín, AZT), didanosín (dideoxyinozín, ddI), zalcitabín (dideoxycitidín, ddC) alebo lamivudín (3'-tia-2'-3'-dideoxycitidín, 3TC) a podobne; inhibítory 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 (tetrahydryimidazo[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; inhibítory receptora NMDA, napríklad pentamidin; inhibítor α -glykosidázy, napríklad castanospermin a podobne; inhibítory Rnázy, napríklad dextran (dextran-sulfát) a podobne; alebo imunomodulačné činidlá, napríklad levamisol, tymopentin a podobne.

Je potrebné upozorniť, že nasledujúce príklady majú len ilustratívny charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený priloženými patentovými nárokmi.

Príklady vyhotovenia vynálezu

A) Príprava medziproduktov

Príklad A.1

a) 2,4,6-Trichlór-1,3,5-triazín (0,07440 mol) a tetrahydrofurán (100 ml) sa zmiesi a ochladí sa pod atmosférou Ar na -75°C . Potom sa pridá 4-aminobenzonitril (0,07440 mol) a roztok sa mieša 4 hodiny pri teplote -75°C . Po

kvapkách sa pridá trietylamín (0,07440 mol) a reakčná zmes sa nechá pomaly ohriať na teplotu miestnosti a mieša sa 3 dni. Pridá sa 1,4-dioxán (100 ml) a výsledná zrazenina sa zozbiera filtráciou, premyje sa tetrahydrofuránom a získa sa 12,74 g 4-[(4,6-dichlór-1,3,5-2-yl)amino]benzonitrilu (medziprodukt 1).

b) NaH (0,0113 mol), CH₃CN (30 ml) a 2,6-dichlórphenol sa zmiesia a miešajú sa 15 minút pod atmosférou Ar. Potom sa pridá medziprodukt 1 (0,0113 mol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 16 hodín. Reakčná zmes sa ochladí vodou (30 ml) a filtruje sa. Zrazenina vzniknutá vo filtráte sa odfiltruje. Vzniknutá pevná látka sa premyje vodou a potom CH₃CN, suší sa a získa sa 0,62 g (14 %) 4-[[4-chlór-6-(2,6-dichlórphenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]-amino]benzonitrilu (medziprodukt 2).

c) N,N-Diizopropyletylamín (0,00714 mol) sa pridá k roztoku 2-chlór-6-metylbenzénamínu (0,00714 mol) v 1,4-dioxáne (20 ml) pod prúdom Ar. Potom sa pridá roztok medziproduktu 1 (0,00714 mol) v 1,4-dioxáne (5 ml). Reakčná zmes sa mieša pri spätnom toku po dobu 24 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a pridá sa CH₂Cl₂. Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom NaHCO₃ a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a získa sa 0,56 g (21,1 %) 4-[[4-chlór-6-[(2-chlór-6-metylphenyl)amino]benzonitrilu (medziprodukt 3).

Príklad A.2

a) 2,4,6-Trichlór-1,3,5-triazín (0,0266 mol) sa pridá pod atmosférou Ar k 1,4-dioxánu. Roztok sa mieša dokiaľ nie je homogénny a potom sa pridá 2,6-dichlórbenzénamín (0,0266 mol) a K₂CO₃ (0,0362 mol). Reakčná zmes sa mieša pri

teplote miestnosti po dobu 3 dní. Rozpúšťadlo sa odparí. K zvyšku sa pridá voda a vodná fáza sa extrahuje s CH_2Cl_2 . Oddelená organická vrstva sa premyje solankou, suší sa uhličitanom sodným, filtruje sa a filtrát sa odparí a získa sa 7,52 g (91,2 %) N-(2,6-dichlórfenyl)-4,6-dichlór-1,3,5-triazín-2-amínu (medziprodukt 4).

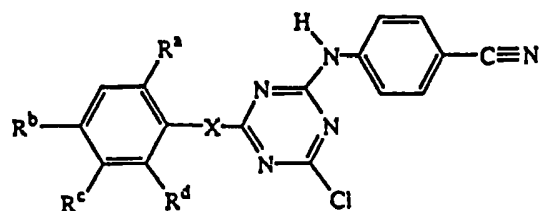
b) 1,4-Dioxán (50 ml), 4-kyanoanilín (0,0243 mol) a N,N-diizopropyletylamín (0,0243 mol) sa pridajú pod atmosférou Ar k medziproduktu 4 (0,0243 mol). Reakčná zmes sa mieša pri spätnom toku 1 týždeň. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom NaHCO_3 a solankou, suší sa uhličitanom draselným, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa mieša v zmesi CH_2Cl_2 a nasýteného NaHCO_3 a zrazenina sa odfiltruje a získa sa 2,26 g (23,8 %) 4-[[4-chlór-6-[(2,6-dichlórfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrilu (medziprodukt 5).

Príklad A.3

Rink amidová živica (15 g; Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, Kalifornia; produkt č. 01-64-0013) sa premyje v reakčnej nádobe s CH_2Cl_2 (100 ml) a pridá sa N,N-dimetylformamid (200 ml) a zmes N,N-dimetylformamidu a piperidínu (150 ml : 50 ml). Zmes sa mieša 2 hodiny, premyje sa N,N-dimetylformamidom, CH_2Cl_2 a dimetylsulfoxidom. Pridá sa medziprodukt 1 (0,06 mol), N,N-diizopropyletylamín (10,5 ml) a dimetylsulfoxid (200 ml) a reakčná zmes sa mieša 3 dni, premyje sa N,N-dimetylformamidom a CH_2Cl_2 a získa sa medziprodukt 1 viazaný na živicu.

Tabuľka 1 uvádza zoznam medziproduktov, ktoré sa pripravia podľa vyššie uvedených príkladov.

Tabuľka 1



Pol. č.	Pr. č.	X	R^a	R^b	R^c	R^d	fyzikálne údaje
2	A1b	-O-	Cl	H	H	Cl	
3	A1c	-NH-	Cl	H	H	CH_3	
5	A2b	-NH-	Cl	H	H	Cl	
6	A1c	-NH-	CH_3	H	H	CH_3	
7	A1c	-NH-	$CH(CH_3)_2$	H	H	CH_3	
8	A1c	-NH-	CH_3	CH_3	H	CH_3	
9	A1c	-NH-	C_2H_5	H	H	C_2H_5	
10	A1c	-NH-	$C(=O)CH_3$	H	CH_3	H	
11	A1c	-NH-	CH_3	Br	H	CH_3	
12	A1c	-NH-	CH_2	CH_3	Br	CH_2	
13	A1c	-NH-	C_2H_5	H	H	CH_3	
14	A1c	-NH-	Br	F	H	F	
15	A2b	-NH-	Cl	Cl	H	Cl	t. t. 295-296°C
16	A1c	-S-	Cl	H	H	Cl	
17	A1c	-NH-	CH_3	H	Cl	CH_3	
18	A1b	-O-	Cl	Cl	H	Cl	
19	A2b	-NH-	Cl	CF_3	H	Cl	
20	A2b	-NH-	CF_3	Cl	H	Cl	
21	A1c	-NH-NH-	CH_3	CH_3	H	CH_3	
22	A2b	-NH-	Br	CH_3	H	Br	
23	A2b	-NH-	Br	izopropyl	H	Br	
24	A1c	-NH-NH-	Cl	Cl	H	Cl	t. t. 252-253°C

B) Príprava zlúčenín vzorca I'

Príklad B.1

a) Zmes medziproduktu 8 (0,00137 mol) a NH_3 v 1,4-dioxáne (0,5 M; 0,00548 mol) sa zahrieva v tlakovej nádobe pri 100°C po dobu 6 dní. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v CH_2Cl_2 , premyje sa nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 , suší sa, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 99/1 a 98/2). Žiadané frakcie sa zozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rekryštalizuje s toluénu. Zrazenina sa odfiltruje, suší sa a získa sa 0,29 g (61,4 %) 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetyl-fenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrilu (zlúčenina 9).

b) Alternatívne sa zlúčenina 9 pripraví tak, že sa zmes medziproduktu 8 (0,0230 mol) v NH_3 v 2-propanole (2,0 M; 60 ml) a NH_3 v 1,4-dioxáne (0,5 M; 20 ml) zahrieva na 95°C po dobu 21 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje sa 1 N NaOH , vodou a soľankou, suší sa, filtruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa rekryštalizuje z acetonitrilu a získa sa 5,25 g (66,1 %) zlúčeniny 9.

c) Medziprodukt 21 (0,00150 mol) a 0,5 M NH_3 v 1,4-dioxáne (0,015 mol) sa vloží do tlakovej nádoby. Reakčná zmes sa zahrieva na 40°C . Po 5 dňoch sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti, pridá sa 2,0 M NH_3 v 2-propanole a teplota reakčnej zmesi sa vráti na 40°C . Reakčná zmes sa zriedi dietyléterom a extrahuje sa studeným 1 M NaOH . Vodná vrstva sa extrahuje dvakrát a organické fázy sa spoja. Nerozpustný materiál sa odfiltruje a premyje

sa dietyléterom, ktorý rozpustí väčšinu materiálu do filtrátu. Filtrát sa spojí s organickými fázami a tento roztok sa suší, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí okamihovou chromatografiou na silikagéli eluovaním s 4:1 CH_2Cl_2 :dietyléteru a 100% dietyléterom. Vzniknutý materiál sa rekryštalizuje zo zmesi tetrahydrofurán/ CH_3CN , odfiltruje sa a suší a získa sa 0,36 g (67 %) 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetylfenyl)azo]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]-benzonitrilu (zlúčenina 69).

Príklad B.2

O-(Trimetylsilyl)hydroxylamín (0,0282 mol) sa pridá k medziproduktu 5 (0,00282 mol) v 1,4-dioxáne (10 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 2 dni. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje sa 1 N HCl, premyje sa nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 a solankou, suší sa, filtruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli ((I) elučný gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2 až 96/4 a (II) eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 99/1 a 98/2). Požadované frakcie sa zozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rekryštalizuje z acetonitrilu. Zrazenina sa odfiltruje a suší sa a získa sa 0,32 g (29,2 %) 4-[[[6-(2,6-dichlór-fenylamino)-4-(hydroxylamino)]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]-benzonitrilu (zlúčenina 4).

Príklad B.3

Tetrahydrofurán (10 ml) a 2,5-dimetylfenol (0,00818 mol) sa pridajú k NaH (0,00859 mol). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok medziproduktu 1 (0,00818 mol) v tetrahydrofuráne (100 ml). Reakčná zmes

sa mieša 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a pridá sa NH_3 v 1,4-dioxáne (50 ml). Vzniknutá zmes sa mieša 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a vzniknutý zvyšok sa spracuje $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, mieša sa a filtruje. Zrazenina vzniknutá vo filtráte sa odfiltruje a získa sa 0,42 g frakcie 1. Vzniknutý filtrát sa suší nad K_2CO_3 a koncentruje sa. Zvyšok sa čistí okamihovou chromatografiou (eluent: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2,5/97,5). Požadované frakcie sa zozbierajú a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa 2,89 g frakcie 2. Frakcie 1 a 2 sa spoja a rekryštalizujú sa z CH_3CN . Zrazenina sa odfiltruje a suší a získa sa 1,16 g (42,7 %) 4-[[4-amino-6-(2,5-dimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrilu (zlúčenina 2).

Príklad B.4

Do reakčnej nádoby sa pod Ar vloží medziprodukt 1 viazaný na živicu ako bol pripravený v príklade A.3 (0,00015 mol), roztok triflátu strieborného (0,075 g) v dimetylsulfoxide (1 ml), 4-bróm-2-chlór-6-metylfenol (0,0027 mol), dimetylsulfoxid (3 ml), 1,0 M bis(trimetylsilyl)amid sodný a disilazan (sodná soľ 1,1,1-trimetyl-N-(trimetylsilyl)silanamínu) (3 ml). Reakčná zmes sa zahrieva pri 95°C po dobu 12 hodín. Vzorka sa odfiltruje a živica sa premyje N,N-dimetylformamidom (3 x), CH_2Cl_2 , N,N-dimetylformamidom, CH_3OH a CH_2Cl_2 (3 x). Vzorka sa štiepi dvakrát kyselinou trifluóroctovou v CH_2Cl_2 (5 ml, potom 3 ml). Rozpúšťadlo sa odparí pod N_2 . Čistením HPLC s reverznou fázou sa získa 0,0055 g 4-[[4-amino-6-(4-bróm-2-chlór-6-metylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrilu (zlúčenina 33).

Príklad B.5

Do reakčnej nádoby sa pod Ar vloží medziprodukt 1 viazaný na živicu ako bol pripravený v príklade A.3 (0,00015 mol), CsCO_3 (0,975 g), 4-chlór-2,6-dimetylfenol (0,0038 mol), dimetylsulfoxid (2 ml) a 1 ml roztoku triflátu strieborného (0,075 g) v dimetylsulfoxide (1 ml). Reakčnou zmesou sa prebubláva po dobu 1 minúty Ar. Nádoba sa zahrieva na 95°C po dobu 20 hodín. Vzorka sa odfiltruje a premyje sa N,N-dimetylformamidom (2 x), vodou (3 x), N,N-dimetylformamidom (2 x), CH_3OH (1 x) a CH_2Cl_2 (3 x). Vzorka sa potom štiepi s 10% kyselinou trifluóroctovou v CH_2Cl_2 (3 ml) a získa sa 0,0043 g 4-[[4-amino-6-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrilu (zlučena 36).

Príklad B.6

Do nádoby sa pod Ar vloží medziprodukt 1 (0,00752 mol), N,2,4,6-trimetylbenzénamín (0,00752 mol) v 1,4-dioxáne (2 ml) a N,N-diizopropyletylamín (0,00752 mol). Reakčná zmes sa mieša pri spätnom toku po dobu 20 hodín a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa prevedie do tlakovej nádoby s 0,5 M NH_3 v 1,4-dioxáne (0,005 mol) a 2,0 M NH_3 v 2-propanole (0,040 mol) a táto zmes sa zahrieva na 115°C po dobu 24 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rozpustí v CH_2Cl_2 , premyje sa 1 N NaOH a vodou, suší sa uhličitanom draselným a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rekryštalizuje dvakrát s acetonitrilom, filtruje sa a suší a získa sa 1,0 g (37 %) 4-[[4-amino-6-[metyl-(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitrilu (zlučenina 73).

Príklad B.7

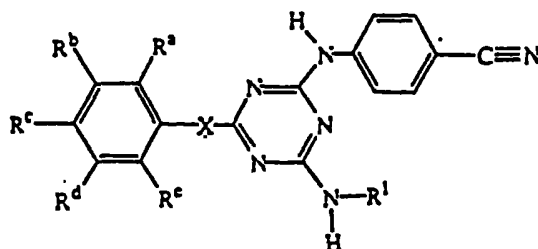
4,6-Dichlór-N-(2,6-dibróm-4-metylfenyl)-1,3,5-triazín-2-amín (0,00651 mol) sa rozpustí v 1,4-dioxáne (30 ml). Potom sa pridá 4-aminobenzonitril (0,0066 mol) a N,N-diizopropyletylamín (0,0066 mol) a číry roztok sa zahrieva pri spätnom toku 4 dni. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti cez noc. Zmes sa zriedi etylacetátom a spracuje so studeným 1 M NaOH. Vrstvy sa oddelia a organická fáza sa extrahuje čerstvým 1 M NaOH. Spojené vodné fázy sa spracujú pevným NaOH k udržaniu pH > 10 a spätne sa prepláchnu etylacetátom (2 x). Spojené organické fázy sa sušia, filtrujú a koncentrujú. Zvyšok sa oddelí a čistí sa okamihovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂). Žiadané frakcie sa spoja, spracujú sa s CH₃CN, rozotrujú sa CH₃CN, odfiltrujú a sušia a získa sa 0,30 g (8,0 %) N,N'-[6-[(2,6-dibróm-4-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2,4-diyl]bis[4-aminobenzonitrilu] (zlúčenina 74).

Príklad B.8

Medziprodukt 1, 1-(2,3-dihydro-4-hydroxy-7-metyl-1H-inden-5-yl)etanón, Cs₂CO₃ a 1,4-dioxán sa vložia do reakčnej nádoby pod Ar a zahrievajú sa na 100°C po dobu 48 hodín za mierneho miešania. Vzorka sa ochladí a pridá sa NH₃ a izopropanol. Reakčná zmes sa zahrieva na 100°C v zatavenej skúmavke po dobu 48 hodín. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa voda (3 ml), aby sa rozpustil Cs₂CO₃ a vzorka sa odfiltruje a čistí sa HPLC a získa sa 4-[[4-[(5-acetyl-2,3-dihydro-7-metyl-1H-inden-4-yl)oxy]-6-amino-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril (zlúčenina 84).

Tabuľky 2 a 3 uvádzajú zlúčeniny vzorca I, ktoré sa pripravujú podľa jedného z vyššie uvedených príkladov.

Tabuľka 2

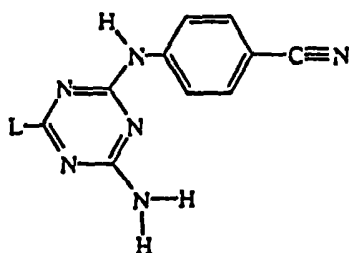


Zlúč. č.	Pr. č.	X	R ¹	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	teplota topenia; forma soli
1	B1a	-O-	H	Cl	H	H	H	Cl	278-279°C
2	B3	-O-	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	193-194°C
3	B3	-O-	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	235-236°C
4	B2	-NH-	OH	Cl	H	H	H	Cl	235-236°C
5	B2	-NH-	OH	CH ₃	H	H	H	CH ₃	207-210°C
6	B1a	-NH-	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	HCl (1:1) 242-244°C
7	B1a	-NH-	H	Cl	H	H	H	CH ₃	130-131°C
8	B1a	-NH-	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	253-254°C
9	B1a or B1b	-NH-	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	151-152°C
10	B1c	-NH-	H	Cl	H	H	H	Cl	144-145°C
11	B2	-NH-	OH	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	247-248°C
12	B1c	-NH-	H	C ₂ H ₅	H	H	H	C ₂ H ₅	273-274°C
13	B1c	-NH-	H	C(=O)CH ₃	H	H	CH ₃	H	255-256°C
14	B1b	-NH-	H	CH ₃	H	Br	H	CH ₃	221-222°C
15	B1b	-NH-	H	CH ₃	H	CH ₃	Br	CH ₃	158-159°C
16	B1b	-NH-	H	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	222-223°C

Zlúč. č.	Pr. č.	X	R ¹	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	teplota topenia; forma soli
17	B1b	-NH-	H	Br	H	F	H	F	233-234°C
18	B1b	-NH-	H	Cl	H	Cl	H	Cl	224-225°C
19	B1b	-S-	H	Cl	H	H	H	Cl	293-294°C
20	B2	-S-	OH	Cl	H	H	H	Cl	145-147°C
21	B1a	-NH-NH-	H	Cl	H	Cl	H	Cl	258-259°C
22	B1a	-NH-NH-	H	Cl	H	H	H	Cl	246-247°C
23	B2	-NH-	OH	Cl	H	Cl	H	Cl	262-263°C
24	B1b	-O-	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	236-237°C
25	B2	-O-	OH	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	221-222°C
26	B2	-NH-NH-	OH	Cl	H	Cl	H	Cl	175-176°C
27	B1b	-NH-	H	Cl	H	CH ₃	H	Cl	224-226°C
28	B1b	-NH-	H	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	230-231°C
29	B2	-NH-	OH	Cl	H	Cl	H	CH ₃	268-269°C
30	B1a	-O-	H	Cl	H	Cl	H	Cl	260-261°C
31	B2	-NH-	OH	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	174-175°C
32	B2	-O-	OH	Cl	H	Cl	H	Cl	153-154°C
33'	B4	-O-	H	Cl	H	Br	H	CH ₃	
34	B4	-O-	H	Cl	H	Cl	H	CH ₃	
35	B4	-O-	H	CH ₃	H	C(=O)CH ₃	H	CH ₃	
36	B5	-O-	H	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	
37	B5	-O-	H	CH ₃	H	Br	H	CH ₃	
38	B5	-O-	H	Cl	H	Cl	H	H	
39	B5	-O-	H	C(=O)CH ₃	H	Cl	H	Cl	
40	B5	-O-	H	Br	H	Br	H	Br	
41	B5	-O-	H	CH ₃	H	NO ₂	H	CH ₃	
42	B5	-O-	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	
43	B5	-O-	H	Cl	Cl	H	H	Cl	
44	B5	-O-	H	F	H	F	H	F	
45	B5	-O-	H	Cl	H	F	H	Cl	
46	B5	-O-	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	
47	B5	-O-	H	OCH ₃	H	CN	H	H	
48	B5	-O-	H	Br	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	
49	B5	-O-	H	C(=O)CH ₃	H	F	H	F	

Zlúč. č.	Pr. č.	X	R ¹	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	teplota topenia; forma soli
50	B5	-O-	H	Br	CH ₃	Br	CH ₃	Br	
51	B5	-O-	H	Br	H	CH ₃	H	Br	
52	B5	-O-	H	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃	
53	B5	-O-	H	Cl	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	
54	B5	-S-	H	Cl	H	Cl	H	H	
55	B5	-S-	H	Cl	H	F	H	H	
56	B5	-S-	H	Cl	H	Cl	Cl	H	
57	B5	-S-	H	F	H	F	H	H	
58	B5	-S-	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	
59	B5	-S-	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	
60	B5	-O-	H	CH ₃	H	I	H	CH ₃	
61	B5	-NH-	H	CH ₃	H	CH ₃	NH ₂	CH ₃	
62	B8	-O-	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	
63	B8	-NH-	H	Cl	H	Br	H	CH ₃	
64	B8	-NH-	H	C ₂ H ₅	H	Br	H	C ₂ H ₅	
65	B8	-NH-	H	Cl	H	CH ₃	H	CH ₃	
66	B8	-NH-	H	Cl	H	F	CH ₃	H	
67	B8	-NH-	H	F	F	F	F	F	
68	B8	-NH-	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	
69	B1c	-N=N-	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	315°C
70	B1b	-NH-	H	Cl	H	CF ₃	H	Cl	152-154°C
71	B1b	-NH-	H	CF ₃	H	Cl	H	Cl	158-160°C
72	B1b	-NH-	H	Br	H	Br	H	Br	167-169°C
73		-N(CH ₃)-	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	251-252°C
74	B7	-NH-	p-kyano fenyl	Br	H	CH ₃	H	Br	332-333°C
75	B7	-NH-	p-kyano fenyl	Br	H	isopropyl	H	Br	315-316°C
76	B1b	-NH-	H	Br	H	CH ₃	H	Br	238-239°C
77	B1b	-NH-	H	Br	H	isopropyl	H	Br	158-160°C
78	B5	-O-	H	CH ₃	H	NH ₂	H	CH ₃	
79	B5	-O-	H	CH ₃	H	C(=O)H	H	CH ₃	
80	B8	-O-	H	F	F	OH	F	F	
81	B8	-O-	H	NH ₂	H	Cl	CH ₃	Cl	
82	B8	-NH-	H	C(=O)OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	

Tabuľka 3



Zlúč. č.	Pr. č.	L
83	B8	
84	B8	

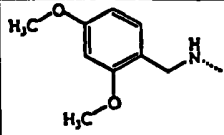
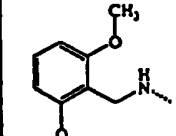
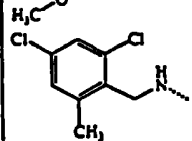
Tabuľka 4

Zl. č.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
1	0,003	>20	>6451
2	0,003	34,9	10750
3	0,003	33,8	10899
4	0,002	8,0	4187
5	0,002	7,8	3458
6	0,004	40,3	11518
7	0,005	49,9	10187
8	0,165	9,3	56
9	0,001	44,0	33826
10	0,003	6,1	2022
11	0,001	6,3	4480
12	0,021	30,0	1449
13	0,259	>100	>386
14	0,003	37,3	11844
15	0,003	1,7	498
16	0,006	8,1	1372
17	0,003	53,8	16311
18	0,008	45,6	6033
19	0,004	40,6	11285
20	0,003	11,7	3726
21	0,001	27,8	27789

Zl. č.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
44	0,005	> 100,1	> 19607
45	0,007	52,9	7258
46	0,031	>100,0	> 3205
47	0,075	> 100,0	> 1340
48	0,019	8,7	456
49	0,076	> 99,9	> 1308
50	0,059	8,1	139
51	0,002	1,7	859
52	0,003	1,9	639
53	0,017	2,5	142
54	0,004	57,3	13349
55	0,004	> 99,9	> 27777
56	0,005	62,6	13059
57	0,015	> 100,0	> 6711
58	0,003	47,1	16244
59	0,002	48,5	26975
60	0,003	45,5	15172
61	0,005	94,6	20549
62	0,003	51,6	19110
63	0,003	48,0	16561
64	0,014	46,5	3393

zl. č.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
22	0,003	>100	>33333
23	0,001	7,6	7614
28	0,005	42,8	9106
30	0,002	63,5	26488
31	0,005	9,9	1980
33	0,002	> 10,0	> 4761
34	0,001	4,8	3658
35	0,001	32,1	24712
36	0,003	7,6	2179
37	0,001	7,6	5035
38	0,007	> 100,0	> 14084
39	> 10	<10	1
40	0,005	> 10,0	> 1851
41	0,002	12,2	6102
42	0,033	> 10,0	> 303
43	0,009	43,9	4668

zl. č.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
65	0,001	48,5	80824
66	0,096	> 99,9	> 1037
67	0,111	45,6	412
68	0,015	63,9	4173
69	0,065	> 99,9	> 1547
70	0,003	15,6	4471
71	0,010	8,2	860
72	0,002	6,5	3259
73	0,003	51,7	16164
74	0,190	7,0	37
75	0,378	37,8	100
76	0,001	5,9	11848
77	0,003	47,0	17431
78	7,83	47,0	6
79	0,007	30,0	4534
80	85,5	> 85,5	> 1

Zlúč. č.	Pr. č.	L
85	B5	
86	B5	
87	B5	

C. Farmakologický príklad

Príklad C.1

Pre *in vitro* vyhodnotenie anti-HIV činidiel sa použil rýchly, citlivý a automatizovaný testovací postup. HIV-1 (divokého typu) 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-difenyl-tetrazoliumbromidu (MTT). Päťdesiatpercentná cytotoxická koncentrácia (CC₅₀ v μM) bola definovaná ako koncentrácia zlúčeniny, ktorá z päťdesiatich percent redukovala absorbanciu simulovane infikovanej kontrolnej vzorky. Percentuálne vyjadrená ochrana, dosiahnutá pomocou testovanej zlúčeniny u buniek, infikovaných HIV, sa vypočítala pomocou nasledujúceho vzorca:

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

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

Testy 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 4 ďalej.

Zlúč. č.	IC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	SI
81	2,68	> 99,1	> 37
82	1,49	99,6	67
83	0,473	59,6	126

Zlúč. č.	IC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	SI
84	0,001	54,1	45129
85	0,413	53,7	130

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

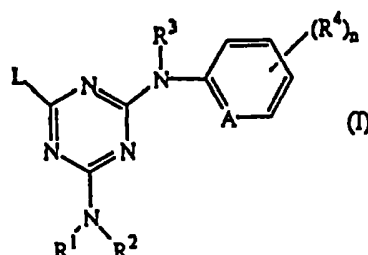
Do roztoku 10 g metylcelulózy v 75 ml denaturovaného etanolu sa pridalo 5 g etylcelulózy v 150 ml dichlórmétanu. Potom sa pridalo 75 ml dichlórmétanu a 2,5 ml 1,2,3-propán-triolu. 10 g polyetylénglykolu sa roztavilo a rozpustilo v 75 ml dichlórmétanu. Posledne menovaný roztok sa pridal do skôr menovaného roztoku a potom sa pridalo 2,5 g oktándeakanoátu horečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidónu a 30 ml koncentrovanej farebnej suspenzie a všetko sa homogenizovalo. Jadrá tabliet sa potiahli takto získanou zmesou v potahovacom zariadení.

12.01.01

- 50 -

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I



jej N-oxidu, farmaceuticky prijateľnej adičnej soli a jej stereochemicky izomérnej formy, kde

A je CH, CR⁴ alebo N;

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

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 viacerými 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

R¹ a R² spolu môžu tvoriť pyrrolidín, piperidín, morfolín, 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 nezávislé hydroxy, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl alebo trihalometyloxy;

L je $-X-R^5$ alebo $-X-Alk-R^6$; kde

R^5 a R^6 sú nezávisle indanyl, indolyl alebo fenyl; každý z uvedeného indanylu, indolyly alebo fenylu môže byť substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, kyano, nitro, amino a trifluórmetyl; a

X je $-NR^3-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ 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 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 zahrňuje pyrroly, furany, tieny, pyridiny, 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 (Human Immunodeficiency Virus).

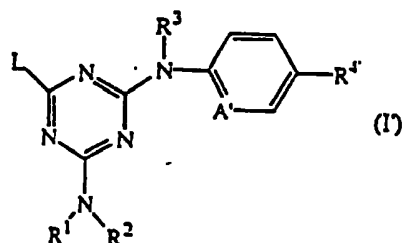
2. Použitie zlúčeniny ako je nárokováná v nároku 1, kde L je $-X-R^5$, kde R^5 je fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy, kyano, C_{1-6} alkylkarbonyl, nitro a tri-fluórmetyl.

3. Použitie zlúčeniny ako je nárokováná v nároku 1 alebo 2, kde n je 1 a R^4 je kyano substituovaný v polohe 4 vzhľadom k časti NR^3 .

4. Použitie zlúčeniny ako je nárokováná v ktoromkoľvek nároku 1 až 3, kde L obsahuje fenyl substituovaný dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, kyano, amino, trifluórmetyl, nitro, C_{1-6} alkylkarbonyl a formyl.

5. Použitie zlúčeniny ako je nárokováná v ktoromkoľvek nároku 1 až 4, kde R^1 a R^2 sú nezávislé vybraté z vodíka, arylu alebo hydroxyskupiny.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca



kde premenné R^1 , R^2 , R^3 a L sú definované vo vzorci I; a A' je CH alebo N;

$R^{4'}$ je kyano, aminokarbonyl, nitro alebo trifluórmetyl;

s podmienkou, že

- * keď $R^{4'}$ je kyano, R^3 je vodík, L je $-X-R^5$, kde X je NH a R^5 je 4-kyanofenyl alebo 4-jódofenyl, potom skupina NR^1R^2 je iná ako NH_2 , $NH[CH_2CH_2N(C_2H_5)_2]$, $N(C_2H_5)_2$, $NHCH_3$, NHC_2H_5 alebo $NH(4\text{-kyanofenyl})$;
- * keď $R^{4'}$ je trifluórmetyl, R^3 je vodík, L je $-X-R^5$, kde X je NH a R^5 je 4-trifluórmetylfenyl, potom skupina NR^1R^2 je iná ako NH_2 alebo $N[(CH_2)_6CH_3]_2$;
- * keď $R^{4'}$ je nitro, R^3 je vodík alebo metyl, L je $-X-R^5$, kde X je NH alebo $N-CH_3$ a R^5 je 4-fluórfenyl, 2,6-dimetylfenyl, 4-metylfenyl alebo 4-nitrofenyl, potom skupina NR^1R^2 je iná ako $NHaryl$, NCH_3aryl , $N(aryl)_2$, NH_2 , $NH[CH_2CH_2N(C_2H_5)_2]$, $NH[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$, $NH[CH_2C(=O)OC_2H_5]$, $NH[CH_2C(=O)OH]$ alebo $N(C_2H_5)_2$;
- * keď $R^{4'}$ je nitro, R^3 je vodík, L je $-X-R^5$, kde X je $S(O)_2$ alebo S a R^5 je fenyl alebo 4-chlórfenyl, potom R^1 a R^2 sú iné ako aryl alebo C_{1-12} alkyl substituovaný jednou alebo viacerými karboxylovými skupinami;

jej N-oxidové formy, farmaceuticky prijateľná adičná soľ alebo stereochemicky izomérnych foriem.

7. Zlúčeniny ako je nárokovaná v nároku 6, kde L je $-X-R^5$, kde R^5 je fenyl alebo fenyl substituovaný jedným, dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybraťtými zo súboru, ktorý zahŕňa halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, kyano, C_{1-6} alkylkarbonyl, nitro a trifluórmetyl.

8. Zlúčenina ako je nárokovaná v nároku 6 alebo 7, kde $R^{4'}$ je aminokarbonyl, trifluórmetyl alebo kyanoskupina a L je 2,3,4,5,6-pentachlórfenoxy,

2,3,5,6-tetrafluór-4-hydroxyfenoxý, 2,3,6-trichlórfenoxý,
2,4,6-tribróm-3,5-dimetylfenoxý, 2,4,6-tribrómfenoxý,
2,4,6-trichlórfenoxý, 2,4,6-trifluórfenoxý,
2,4,6-trimetylfenoxý, 2,4-dichlór-3,5,6-trimetylfenoxý,
2,4-dichlór-6-metylfenoxý, 2,4-dichlórfenoxý,
2,4-dimetylfenoxý, 2,5-dimetylfenoxý,
2,6-dibróm-4-chlór-3,5-dimetylfenoxý,
2,6-dibróm-4-metylfenoxý, 2,6-dichlór-4-fluórfenoxý,
2,6-dichlórfenoxý, 2,6-dimetoxyfenoxý,
2,6-dimetyl-4-nitrofenoxý, 2,6-dimetylfenoxý,
2-acetyl-4,6-dichlorofenoxý, 2-acetyl-4,6-difluórfenoxý,
2-amino-4,6-dichlór-5-metylfenoxý,
4-acetyl-2,6-dimetylfenoxý, 4-amino-2,6-dimetylfenoxý,
4-bróm-2,6-dimetylfenoxý, 4-bróm-2-chlór-6-metylfenoxý,
4-chlór-2,3,6-trimetylfenoxý, 4-chlór-2,6-dimetylfenoxý,
4-kyano-2-metoxyfenoxý, 4-formyl-2,6-dimetylfenoxý,
4-jód-2,6-dimetylfenoxý, 2,3,4,5,6-pentafluóranilíno,
2,3,4-trimetoxy-6-(metyloxykarbonyl)anilíno,
2,4,6-tribrómanilíno, 2,4,6-trichlóranilíno,
2,4,6-trimetoxyanilíno, 2,4,6-trimetylanilíno,
2,4-dichlór-6-metylanilíno,
2,4-dichlór-6-trifluórmetylanilíno,
2,6-dibróm-4-izopropylanilíno, 2,6-dibróm-4-metylanilíno,
2,6-dichlór-4-trifluórmetylanilíno, 2,6-dichlóranilíno,
2,6-dietylanilíno, 2,6-dimetylanilíno,
2-acetyl-5-metylanilíno,
2-bróm-4,6-difluóranilíno, 2-chlór-4,6-dimetylanilíno,
2-chlór-4-fluór-5-metylanilíno, 2-chlór-6-metylanilíno,
2-etyl-6-metylanilíno, 2-izopropyl-6-metylanilíno,
3-amino-2,4,6-trimetylanilíno, 3-bróm-2,4,6-trimetylanilíno,
3-chlór-2,6-dimetylanilíno, 4-bróm-2,6-dietylanilíno,

4-bróm-2,6-dimetylanilíno, 4-bróm-2-chlór-6-metylanilíno,
4-metylanilíno, N-metyl-2,4,6-trimetylanilíno,
2,4,5-trichlórfenylytio, 2,4,6-trimetylfenylytio,
2,4-dichlórfenylytio, 2,4-difluórfenylytio,
2,4-dimetylfenylytio, 2,6-dichlórfenylytio,
2-chlór-4-fluórfenylytio, 2,4,6-trichlórfenylhydrazinyl,
2,6-dichlórfenylhydrazinyl, 2,4-dichlór-6-metylbenzylamino,
2,4-dimetoxybenzylamino, indol-4-yloxy, alebo
5-acetyl-7-metylindán-4-yloxy.

9. Zlúčenina ako je nárokovaná v ktoromkoľvek nároku 6 až 8, kde $R^{4'}$ je kyano, L je $-X-R^5$ a R^5 je iné ako 4-kyanofenyl alebo 4-jódfenyl.

10. Zlúčenina ako je nárokovaná v ktoromkoľvek nároku 6 až 9, kde L obsahuje fenyl substituovaný dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, kyano, amino, trifluórmetyl, nitro, C_{1-6} alkylkarbonyl a formyl.

11. Zlúčenina ako je nárokovaná v nároku 6 až 10, kde L je $-X-R^5$, kde X je $-NR^3-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$ alebo $-O-$ a R^5 je indanyl, indolyl alebo fenyl; každý z uvedeného indanylu, indolyly alebo fenylu môže byť substituovaný dvomi, tromi, štyrmi alebo piatimi substituentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, formyl, kyano, nitro, amino a trifluórmetyl.

12. Zlúčenina ako je nárokovaná v ktoromkoľvek nároku 6 až 11, kde A' je CH, $R^{4'}$ je kyano, X je $-O-$ alebo $-NH-$ a R^5 alebo R^6 je fenyl substituovaný dvomi alebo tromi substi-

tuentmi nezávisle vybratými zo súboru, ktorý zahrňuje halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, formyl, nitro alebo kyano.

13. Zlúčenina ako je nároková v nároku 6, kde zlúčenina je

4-[[4-amino-6-(2,6-dimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2-chlór-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

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

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

4-[[4-amino-6-[(2-etyl-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlórfenyl)tio]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-(hydroxyamino)-6-[(2,4,6-trichlórfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-(hydroxyamino)-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-[(2,4-dichlór-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

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

4-[[4-(hydroxyamino)-6-(2,4,6-trichlórfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril trifluóracetát (1:1);

4-[[4-(4-acetyl-2,6-dimetylfenoxy)-6-amino-1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;

4-[[4-amino-6-(2,4,6-tribrómfenoxy)-1,3,5-triazín-2-yl]-
 amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-6-(4-nitro-2,6-dimetylfenoxý)-1,3,5-triazín-2-
 -yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-6-(2,6-dibróm-4-metylfenoxý)-1,3,5-triazín-2-
 -yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-6-(4-formyl-2,6-dimetylfenoxý)-1,3,5-triazín-2-
 -yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-6-[(2,4-dichlór-fenyl)tio]-1,3,5-triazín-2-
 -yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-[(5-acetyl-2,3-dihydro-7-metyl-1H-inden-4-yl)oxy]-6-
 -1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-6-[(4-bróm-2-chlór-6-metylfenyl)amino]-1,3,5-
 -triazín-2-yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-6-[(2-chlór-4,6-dimetylfenyl)amino]-1,3,5-
 -triazín-2-yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-6-[[2,4-dichlór-6-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-
 -1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-6-[metyl(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1,3,5-
 -triazín-2-yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-6-[(2,6-dibróm-4-metylfenyl)amino]-1,3,5-
 -triazín-2-yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-amino-6-[[2,6-dibróm-4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-
 -1,3,5-triazín-2-yl]amino]benzonitril;
 jej N-oxid, farmaceuticky prijateľná adičná soľ a stereo-
 chemicky izomérna forma.

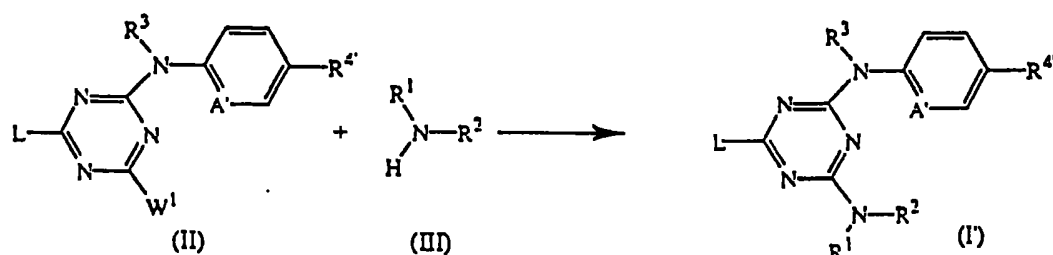
14. Zlúčenina ako je nároková v ktoromkoľvek nároku 6 až
 13 na použitie ako liečivo.

15. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahrňuje farmaceuticky aktívne množstvo zlúčeniny ako je nárokováná v nároku 6 až 13.

16. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku ako je nárokováný v nároku 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny ako je ako je nárokováná v nároku 6 až 13 bezprostredne zmiesi s farmaceuticky aktívnym nosičom.

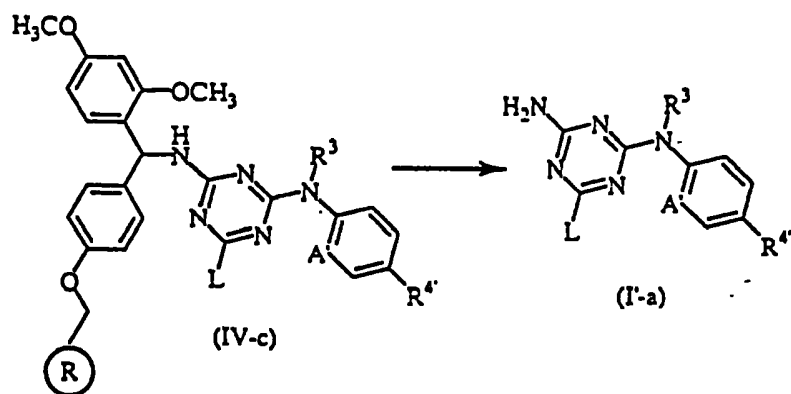
17. Spôsob prípravy zlúčeniny ako je nárokováná v nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahrňuje

a) reakciu medziproduktu všeobecného vzorca II s aminoderivátom všeobecného vzorca III v rozpúšťadle inertnom pre reakciu a prípadne v prítomnosti vhodnej bázy;



kde W je vhodná odštiepujúca sa skupina R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L a A' majú význam definovaný v nároku 6;

b) štiepenie medziproduktu všeobecného vzorca IV-c



kde R^3 , $R^{4'}$, L a A' majú význam uvedený v nároku 6 a R je amidová živica, za použitia štepiaceho činidla a získania zlúčeniny všeobecného vzorca I'-a;

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, pripraví sa ich stereochemicky izoméne formy alebo N-oxidy.

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

19. Kombinácia zlúčeniny všeobecného vzorca I' ako je definovaná v nároku 6 a iné antiretrovírusové zlúčeniny.

20. Kombinácia ako je nárokovaná v nároku 18 alebo 19 na použitie ako liečivo.

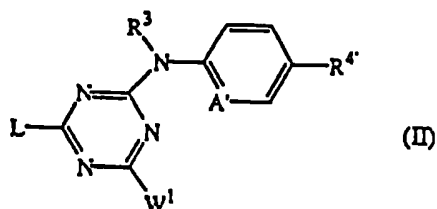
21. Produkt obsahujúci (a) zlúčeninu všeobecného vzorca I, ako je definovaná v nároku 1 a (b) ďalšiu antiretrovírusovú zlúčeninu, ako kombinačný prostriedok pre súčasné, oddelené alebo sekvenčné použitie v anti-HIV liečbe.

22. Produkt obsahujúci (a) zlúčeninu všeobecného vzorca I', ako je definovaná v nároku 6 a (b) ďalšiu antiretrovírusovú zlúčeninu, ako kombinačný prostriedok pre súčasné, oddelené alebo sekvenčné použitie v anti-HIV liečbe.

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 1 a (b) ďalšiu antiretrovírusovú zlúčeninu.

24. 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 6 a (b) ďalšiu antiretrovírusovú zlúčeninu.

25. Zlúčenina všeobecného vzorca II



kde R^4 má význam uvedený v nároku 6, R^3 je vodík, A' je CH, W^1 je halogén a L má význam definovaný v nároku 1, s tým, že R^5 je iné ako p-kyanofenyl, p-nitrofenyl, p-metoxifenyl a p-aminokarbonylfenyl a R^6 je iné ako 2-(4-hydroxyfenyl)etyl]amino.