

Даний винахід відноситься до похідних піримідину, які мають здатність інгібувати реплікацію ВІЛ. Винахід далі відноситься до способу їх отримання та фармацевтичної композиції, що їх містить. Вказаний винахід також відноситься до використання вказаних сполук у виробництві медикаментів, придатних для лікування осіб, що страждають від ВІЛ (вірус імунодефіциту людини) інфекцій.

Сполуки, які структурно відносяться до даного винаходу, розкриті в прототипі.

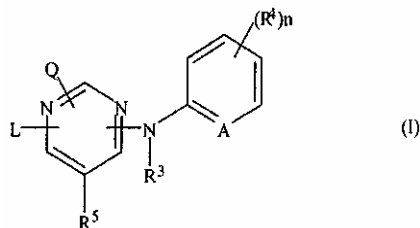
В заявках JP-2,052,360, JP-2,308,248, JP-9,080,676 та JP-9,068,784 розкрито ряд тризаміщених піримідинів, які використовуються в фотографічних матеріалах. В заявці JP-8,199,163 розкрито тризаміщені піримідини, які використовуються в органічних електролюмінісцентних приладах. В заявках JP-2,300,264 та GB-1,477,349 розкрито піримідинотриаміни та їх використання при виробництві барвників.

В J. Indian Chem. Soc. (1975), 52(8), 774-775 розкрито синтез деяких біс(ариламіно)піримідинів. В J. Heterocycl. Chem. (1973), 10(2), 167-171 розкрито конденсацію різноманітних амінопіримідинів з пікрілгалогенідами. В J. Org. Chem. (1961), 26, 4433-4440 розкрито декілька триамінопіримідинів як проміжних сполук в синтезі триазоло[4,5-d]піримідинів.

В заявці WO 91/18887 розкрито діамінопіримідини, як інгібітори секреції шлункових кислот.

Несподівано, зараз було знайдено, що сполуки формули (I) ефективно інгібують реплікацію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та, відповідно, можуть бути використані для лікування осіб інфікованих ВІЛ.

Даний винахід відноситься до використання сполук формули(I):



їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних солей та стереохімічно ізомерних форм, де:

A є CH, CR⁴ або N,

n є 0, 1, 2, 3 або 4;

Q є атомом водню або -NR¹R²,

R¹ та R² кожний незалежно вибраний з атому водню, гідрокси групи, C₁₋₁₂-алкілу, C₁₋₁₂-алкокси, C₁₋₁₂-алкілкарбоніл, C₁₋₁₂-алкоксикарбонілу, арилу, аміно, моно-або ди(C₁₋₁₂-алкіл)аміно, моно- або ди(C₁₋₁₂-алкіл)амінокарбонілу, де кожна з вищевказаних C₁₋₁₂-алкільних груп, може бути необов'язково та кожна незалежно заміщена одним або двома замісниками, кожний незалежно вибраний з гідроксигрупи, C₁₋₆-алкілоксигрупи, гідроксис₁₋₆-алкоксигрупи, карбоксигрупи, C₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, ціаногрупи, аміногрупи, іміногрупи, амінокарбонільної групи, амінокарбоніламіногрупи, моно- або ди (C₁₋₆-алкіл)аміногрупи, арильної групи та Het, або

R¹ та R² взяті разом можуть утворити піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азідо або моно- або ди(C₁₋₁₂-алкіл)аміноC₁₋₄-алкіліден,

R³ є атомом водню, арильною групою, C₁₋₆-алкілкарбонільною групою, C₁₋₆-алкільною групою, C₁₋₆-алкоксикарбонільною групою, C₁₋₆-алкіл заміщеною C₁₋₆-алкілоксикарбонільною групою, та

кожний R⁴ незалежно вибраний із гідроксигрупи, атому галогену, C₁₋₆-алкільної групи, C₁₋₆-алкоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи, або C₁₋₆-алкільної групи, заміщеної ціаногрупою або амінокарбонільною групою, R⁵ є атомом водню або C₁₋₄-алкільною групою,

L є C₁₋₁₀-алкільною групою, C₃₋₁₀-алкенільною групою, C₃₋₁₀-алкінільною групою, C₃₋₇-циклоалкільною групою або C₁₋₁₀-алкільною групою, заміщеною одним або двома замісниками, незалежно вибраними з C₃₋₇-циклоалкілу, інданілу, індолілу та фенілу, де вказаний феніл, інданіл та індоліл можуть бути заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма, де це можливо, замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, гідроксигрупи, C₁₋₆-алкільної групи, C₁₋₆-алкоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, C₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, формільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи та C₁₋₆-алкілкарбонільної групи, або

L є -X¹-R⁶ або -X²-Alk-R⁷, де:

R⁶ та R⁷ кожний незалежно вибраний з фенілу або фенілу, заміщеного одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, гідроксигрупи, C₁₋₆-алкільної групи, C₁₋₆-алкоксигрупи, C₁₋₆-алкілкарбонільної групи, C₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, формільної групи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи, та

X¹ та X² кожний незалежно є -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- або

-S(=O)₂-,

Alk є C₁₋₄-алканділ,

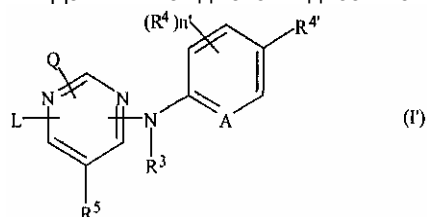
арил являє собою феніл або феніл заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, C₁₋₆-алкільної групи, C₁₋₆-алкоксигрупи, ціаногрупи, нітрогрупи та трифторметильної групи,

Het являє собою аліфатичний або ароматичний гетероциклічний радикал; вказаний аліфатичний гетероциклічний радикал вибирають з піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперизинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожний з вказаних аліфатичних гетероциклічних радикалів необов'язково може бути заміщений оксогрупою; та вказаний ароматичний гетероциклічний радикал вибирають з піролілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожний з вказаних ароматичних гетероциклічних радикалів необов'язково може бути заміщений гідроксигрупою;

для виробництва медикаментів для лікування суб'єктів, що страждають від ВІЛ (вірус імунодефіциту людини) інфекцій.

Даний винахід також відноситься до способу лікування теплокровних тварин, що страждають від ВІЛ (вірус імунодефіциту людини) інфекцій. Вкараний спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, N-оксидної форми, фармацевтично прийнятної солі або її стереохімічно ізомерної форми в суміші з фармацевтичним носієм.

Даний винахід також відноситься до сполук формули (I'):



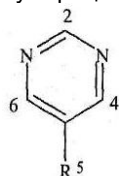
їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних солей та стереохімічно ізомерних форм, де L, Q, R³, R⁴, R⁵ та A такі як визначено вище для формули (I), та R⁴ є галогеном, C₁₋₆-алкільною групою, ціаногрупою, амінокарбонільною групою, нітрогрупою, тригалогенметильною групою, тригалогенметилоксигрупою або C₁₋₆-алкільною групою, заміщеною ціаногрупою або амінокарбонільною групою,

n' є 0, 1, 2 або 3,

при умові, що Q та L відрізняються від аніліногрупи, 2,4,6-тринітроаніліногрупи, 3-метоксианіліногрупи, 4-метоксианіліногрупи, 3,4-диметоксианіліногрупи, 3-хлор-4-фтораніліногрупи, 4-ціаноаніліногрупи, 2-(C₁₋₆-алкіл)аніліногрупи, 4-(C₁₋₆-алкіл)аніліногрупи, 3-хлораніліногрупи, 4-броманіліногрупи, 4-нітроаніліногрупи та 4-хлораніліногрупи.

Визначення як вони використовувались раніше та використовуються далі: галоген означає фтор, хлор, бром та йод; C₁₋₄-алкіл, як група або частина групи, включає насичені вуглеводневі радикали з розгалуженими та лінійними ланцюгами, які мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл та тому подібні; C₁₋₆-алкіл, як група або частина групи, включає насичені вуглеводневі радикали з розгалуженими та лінійними ланцюгами як визначено для C₁₋₄-алкілу і також їх вищі гомологи, що містять 5 або 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, пентил або гексил; C₁₋₁₀-алкіл, як група або частина групи, включає насичені вуглеводневі радикали з розгалуженими та лінійними ланцюгами як визначено для C₁₋₆-алкілу і також їх вищі гомологи, що містять від 7 до 10 атомів вуглецю, такі як, наприклад, гептил, октил, ноніл або децил; C₁₋₁₂-алкіл, як група або частина групи, включає насичені вуглеводневі радикали з розгалуженими та лінійними ланцюгами як визначено для C₁₋₁₀-алкілу і також їх вищі гомологи, що містять 11 або 12 атомів вуглецю, такі як, наприклад, ундецил, додецил та тому подібні; C₁₋₄-алкіліден, як група або частина групи, включає бівалентні вуглеводневі радикали з розгалуженими та лінійними ланцюгами, які мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метилен, етиліден, пропіліден, бутиліден та тому подібні; C₁₋₄-алкандиіл, як група або частина групи, включає такі радикали як визначено для C₁₋₄-алкілідену і також інші бівалентні вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як, наприклад, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-бутандиіл та тому подібні; C₃₋₇-циклоалкіл, як група або частина групи є взагалі до циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил; C₃₋₁₀-алкеніл, як група або частина групи, означає вуглеводневий радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить один подвійний зв'язок та має від 3 до 10 атомів вуглецю, такі як, наприклад, 2-пропеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 3-гексеніл, 3-гептеніл, 2-октеніл, 2-ноненіл, 2-деценіл та тому подібні, де атом вуглецю приєднаний до піримідинового циклу переважно аліфатичним атомом вуглецю; C₁₋₁₀-алкініл як група або частина групи означає вуглеводневий радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить один потрійний зв'язок та має від 3 до 10 атомів вуглецю, такий як, наприклад, 2-пропініл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 3-метил-2-бутиніл, 3-гексиніл, 3-гептиніл, 2-октиніл, 2-нонініл, 2-дециніл та тому подібні, де атом вуглецю приєднаний до піримідинового циклу є переважно аліфатичним атомом вуглецю.

Зрозуміло, що три замісники [L, Q, NR³(необов'язково заміщені феніл або піридил)] в піримідиновому циклі можуть займати будь-яку вільну позицію в піримідиновому циклі. Таким чином, маючи наступну нумерацію піримідинового циклу



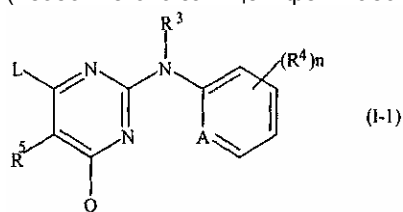
три замісники можуть бути приєднані до піримідинового циклу трьома різними способами:

2-L, 4-Q, 6-NR³ (необов'язково заміщені феніл або піридил); або

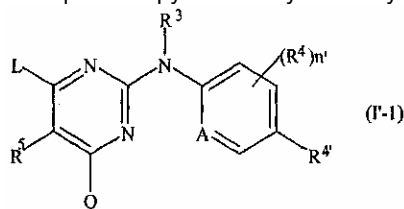
4-L, 2-Q, 6-NR³ (необов'язково заміщені феніл або піридил); або

6-L, 4-Q, 6-NR³ (необов'язково заміщені феніл або піридил).

Позиції 4 та 6 еквівалентні між собою. Наприклад, схема заміщення 6-L, 4-Q, 2-NR³ (необов'язково заміщені феніл або піридил), яка є переважною, еквівалентна схемі заміщення 4-L, 6-Q, 2-NR³ (необов'язково заміщені феніл або піридил). Вказана підгрупа сполук представлена формулою:



Цікавою групою сполук є сполуки формули:



Особливо цікавими є ті сполуки формули (I'-1), де L та Q відрізняються від аніліногрупи, 2,4,6-тринітроаніліногрупи, 4-(С₁₋₆-алкіл)аніліногрупи, 4-бромоаніліногрупи, 4-нітроаніліногрупи та 4-хлораніліногрупи; а більш цікавими є ті сполуки формули (I'-1), де R⁴ є ціаногрупою, амінокарбонільною групою або С₁₋₆-алкільною групою, заміщеною ціаногрупою або амінокарбонільною групою.

Солі, як вони тут використовуються, означають терапевтично активні солі, які утворені сполуками даного винаходу, здатними до утворення солей з відповідними кислотами, такими як, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогенводневі кислоти, наприклад, хлороводнева кислота або бромоводнева кислота; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота та тому подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропіонова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева, малінова, сукцинова, малеїнова, фумарова, яблучна, тартратна, лимонна, метансульфокислота, етансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, цикламінова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памоїнова та тому подібні кислоти.

Терапевтично прийнятні солі, як вони використовувались вище, також включають солі, утворені сполуками даного винаходу здатними до утворення солей з терапевтично активними нетоксичними основами, зокрема з металами або амінами. Вказані солі легко можуть бути отримані шляхом обробки сполук даного винаходу, які містять кислі атоми водню, відповідними органічними або неорганічними основами, такими як, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію та тому подібні, солі з органічними основами, наприклад, солі з бензатіном, N-метил-D-глюкаміном, гідрабаміном, та солі з амінокислотами, таким як, наприклад, аргінін, лізін та тому подібні. Навпаки, вказані солі можуть бути перетворені у форму вільної основи або кислоти обробкою відповідною основою або кислотою.

Термін "солі" також включає гідрати та сольвати сполук даного винаходу, які здатні їх утворювати. Прикладами таких форм є гідрати, алкогольати та тому подібні.

Термін стереохімічно ізомерні форми сполук даного винаходу, як використовувалось вище, означає всі можливі сполуки, які мають такі самі атоми, зв'язані такою ж самою послідовністю зв'язків, але мають різну тривимірну структуру, і які не взаємозамінні, які можуть мати сполуки даного винаходу. Якщо не вказано інше, хімічне позначення сполуки включає суміш всіх можливих стереоізомерних форм, які може мати вказана сполука. Вказана суміш може містити всі діастереомери та/або енантіомери основної молекулярної структури вказаної сполуки. Мається на увазі, що всі стереохімічно ізомерні форми сполук даного винаходу як в чистій формі, так і в суміші з іншими включені в межі даного винаходу.

Деякі сполуки даного винаходу також можуть існувати в їх таутомерних формах. Навіть якщо такі форми явно не вказані в формулах, все рівно мається на увазі, що вони включені в обсяг даного винаходу.

Так, як він використовувався вище, термін "сполуки даного винаходу" включає сполуки формул (I), (I-1), (I'), (I'-1) або будь-якої їх підгрупи, також N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі та всі стереоізомерні форми.

Цікавою є та група сполук, яка містить ті сполуки даного винаходу, де Q є -NR¹R²; кожний R⁴ незалежно вибраний із гідроксигрупи, атому галогену, С₁₋₆-алкільної групи, С₁₋₆-алкоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи; L є С₁₋₁₀-алкільною групою, С₃₋₁₀-алкенільною групою, С₃₋₁₀-алкінільною групою, С₃₋₇-циклоалкільною групою або С₁₋₁₀-алкільною групою заміщеною одним або двома замісниками, незалежно вибраними з С₃₋₇-циклоалкілу, індолілу та індолілу заміщеного одним, двома, трьома, чотирма замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, С₁₋₆-алкільної групи, С₁₋₆-алкоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи та С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, фенілу та фенілу заміщеного одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, гідроксигрупи, С₁₋₆-алкільної групи, С₁₋₆-алкоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи та С₁₋₆-алкілкарбонільної групи; або L є -X¹-R⁶, де R⁶ вибрано з фенілу або фенілу заміщеного одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, С₁₋₆-алкільної групи, С₁₋₆-алкоксигрупи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, ціаногрупи, нітрогрупи та трифторметильної групи.

Також цікавою є та група сполук, яка містить ті сполуки даного винаходу, де Q є -NR¹R²; кожний R⁴ незалежно вибраний із гідроксигрупи, атому галогену, С₁₋₆-алкільної групи, С₁₋₆-алкоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи; L є С₁₋₁₀-алкільною групою, заміщеною одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фенілу та фенілу заміщеного одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, гідроксигрупи, С₁₋₆-алкільної групи, С₁₋₆-алкоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи та С₁₋₆-алкілкарбонільної групи; або L є -X¹-R⁶, де R⁶ вибрано з фенілу або фенілу заміщеного одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, С₁₋₆-алкільної групи, С₁₋₆-алкоксигрупи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, ціаногрупи, нітрогрупи та трифторметильної групи, при умові, що сполуки:

- (a) N2-гідрокси-N2-метил-N4,N6-дифеніл-2,4,6-піримідинтриамін;
- (b) N,N,N',N'',N'''-гексакіс(3-метилфеніл)-2,4,6-піримідинтриамін;
- (c) N4-метил-N2-(2-метилфеніл)-N4-феніл-2,4,6-піримідинтриамін;
- (d) N4-метил-N2-(2-метилфеніл)-N4-феніл-6-фенілметил-2,4-піримідиндиамін;

- (e) N4-(2-метилфеніл)-6-фенілметил-2,4-піримідиндіамін;
- (f) N,N',N''-трис(4-метоксифеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (g) N,N'-біс(4-гексилфеніл)-6-(4-метоксифенокси)-2,4-піримідиндіамін;
- (h) N2,N4-біс(4-гексилфеніл)-N6,N6-диметил-2,4,6-піримідинтріамін;
- (i) N,N',N''-трис(4-гексилфеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (j) N2,N2-диметил-N4,N6-(4-метилфеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (k) N,N',N''-трис(4-метилфеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (l) N,N',N''-трифеніл-2,4,6-піримідинтріамін;
- (m) N,N,N',N',N'',N''-гексакіс(3-етоксифеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (n) N4,N6-біс(2-хлорфеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (o) N4,N6-біс(3-хлорфеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (p) N4,N6-біс(2-етоксифеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (q) N4,N6-біс(4-етоксифеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (r) N4,N6-біс(2-метилфеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (s) N4,N6-біс(4-бромфеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (t) N4,N6-біс(4-метилфеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (u) N2,N4-біс(4-метоксифеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (v) N2,N4-біс(4-метилфеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (w) N,N',N''-трис(2,4,6-тринітрофеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (x) N4,N6-біс(4-хлорфеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (y) N4,N6-біс(4-метоксифеніл)-2,4,6-піримідинтріамін;
- (z) N2,N4,N6-триметил-N2,N4,N6-трифенілпіримідин-2,4,6-трилтріамін;
- (aa) N2,N4-диметил-N2,N4-ди-п-толільпіримідин-2,4,6-трилтріамін; та
- (bb) N2,N4-дифенілпіримідин-2,4,6-трилтріамін.

Відповідно, в двох вище вказаних групах, які викликають зацікавлення, Q також може бути атомом водню.

Особливою групою сполук є ті сполуки формули (I) або (I'), де n принаймні 1 та принаймні один R^4 є ціаногрупою; переважно n є 1 та R^4 є ціаногрупою, яка знаходиться в пара-положенні відносно NR^3 залишку.

Іншою особливою групою сполук є ті сполуки формули (I) або (I'), які відрізняються від

- (c) N4-метил-N2-(2-метилфеніл)-N4-феніл-2,4,6-піримідинтріамін;
- (d) N4-метил-N2-(2-метилфеніл)-N4-феніл-6-фенілметил-2,4-піримідиндіамін;
- (e) N4-(2-метилфеніл)-6-фенілметил-2,4-піримідиндіамін; їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних солей та стереохімічно ізомерних форм.

Іншою групою сполук, яка викликає зацікавлення, є ті сполуки даного винаходу, де NR^3 (заміщений феніл або піридил) залишок знаходиться в 4 або 6 положенні піримідинового циклу.

Іншою групою сполук, яка викликає зацікавлення, є ті сполуки даного винаходу, де кожний R^4 незалежно вибраний із гідроксигрупи, атому галогену, C_{1-6} -алкоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи; R^6 вибрано з фенілу або фенілу заміщеного одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкілкарбонільної групи, ціаногрупи, нітрогрупи та трифторметильної групи; та арил є феніл або феніл заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, C_{1-6} -алкоксигрупи, ціаногрупи, нітрогрупи та трифторметильної групи.

Переважно, Q є $-NR^1R^2$, де R^1 вибраний з атому водню, гідроксигрупи, C_{1-12} -алкілу, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкілкарбонілу, C_{1-12} -алкоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ди(C_{1-12} -алкіл)аміно, моно- або ди(C_{1-12} -алкіл)амінокарбонілу; та R^2 вибраний з гідроксигрупи, C_{1-12} -алкілу, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкілкарбонілу, C_{1-12} -алкоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ди(C_{1-12} -алкіл)аміно, моно- або ди(C_{1-12} -алкіл)амінокарбонілу; де кожна з вищевказаних C_{1-12} -алкільних груп, може бути необов'язково та кожна незалежно заміщена одним або двома замісниками, кожний незалежно вибраний з гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, гідрокси- C_{1-6} -алкоксигрупи, карбоксигрупи, C_{1-6} -алкоксикарбонільної групи, ціаногрупи, аміногрупи, іміногрупи, амінокарбонільної групи, амінокарбоніламіногрупи, моно- або ди (C_{1-6} -алкіл)аміногрупи, арильної групи та Het, або R^1 та R^2 взяті разом можуть утворити піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азидо або моно- або ди(C_{1-12} -алкіл)аміно- C_{1-4} -алкіден.

Переважно, L є C_{1-10} -алкільною групою, заміщеною одним або двома замісниками, незалежно вибраними з C_{3-7} -циклоалкілу, інданілу, індолілу та фенілу, де вказаний феніл, інданіл та індоліл можуть бути заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма, де це можливо, замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, гідроксигрупи, C_{1-6} -алкільної групи, C_{1-6} -алкоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, C_{1-6} -алкоксикарбонільної групи, формільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи та C_{1-6} -алкілкарбонільної групи; або L є $-X^1-R^6$ або $-X^2-Alk-R^7$, та коли X^1 являє собою $-NR^3$, то R^6 є фенілу заміщеного одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з C_{1-6} -алкоксикарбонільної групи, формільної групи, нітрогрупи та тригалогенметоксигрупи.

Переважно, R^4 або R^4' є нітрогрупа, тригалогенметоксигрупа, або C_{1-6} -алкільна група, заміщена ціаногрупою або амінокарбонільною групою.

Переважно, R^6 є феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, гідроксигрупи, C_{1-6} -алкільної групи, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкоксикарбонільної групи, формільної групи, ціаногрупи, амінокарбонільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи.

Переважно, як Q, так і R^5 є атомами водню.

Переважно, L є C_{1-10} -алкільною групою, заміщеною одним або двома замісниками, незалежно вибраними з C_{3-7} -циклоалкілу, інданілу, індолілу та фенілу, де вказаний феніл, інданіл та індоліл можуть бути заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма, де це можливо, замісниками, кожний незалежно вибраний з атому галогену, гідроксигрупи, C_{1-6} -алкільної групи, C_{1-6} -алкоксигрупи, ціаногрупи,

амінокарбонільної групи, С₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, формільної групи, нітрогрупи, аміногрупи, тригалогенметильної групи, тригалогенметоксигрупи та С₁₋₆-алкілкарбонільної групи; або L є -X¹-R⁶ або -X²-Alk-R⁷; та R⁵ є атомом водню.

Особливими групами сполук є ті сполуки, де виконується одна або більше з наступних умов:

- (i) n є 0, 1, 2 або 3;
- (ii) Q є атомом водню;
- (iii) Q є -NR¹R², де R¹ та R² кожний незалежно вибраний з атому водню, гідроксигрупи, С₁₋₁₂-алкілу, С₁₋₁₂-алкокси, С₁₋₁₂-алкілкарбонілу, С₁₋₁₂-алкоксикарбонілу, ціаногрупи, де кожна з вищевказаних С₁₋₁₂-алкільних груп, може бути необов'язково та кожна незалежно заміщена одиницею або двома замісниками, кожний незалежно вибраний з гідроксигрупи, ціаногрупи, С₁₋₆-алкілоксигрупи, гідроксиС₁₋₆-алкоксигрупи, арильної групи та Het, або R¹ та R² взяті разом можуть утворити моно- або ди(С₁₋₁₂-алкіл)аміноС₁₋₄-алкіліден;
- (iv) R³ є атом водню або С₁₋₆-алкільна група;
- (v) R⁴ є ціаногрупа, амінокарбонільна група, аміногрупа, нітрогрупа, гідроксигрупа, атом галогену, С₁₋₆-алкільна група або ціаноС₁₋₆-алкільна група;
- (vi) R⁴ є ціаногрупа, амінокарбонільна група, атом галогену, С₁₋₆-алкільна група або ціаноС₁₋₆-алкільна група;
- (vii) R⁵ є атомом водню або метильною групою;
- (viii) L є С₁₋₁₀-алкільною групою, заміщеною фенілом, який заміщений одним або двома атомами галогену; або L є -X¹-R⁶, де R⁶ є феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний незалежно вибраний з С₁₋₆-алкільної групи, трифторметильної групи, трифторметоксигрупи, ціаногрупи та атому галогену, та X¹ є -S-, -O- або -NR³-; або L є -X²-Alk-R⁷, де R⁷ є феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний незалежно вибраний з С₁₋₆-алкільної групи, ціаногрупи та атому галогену, та X² є NH.

Іншими особливими сполуками є ті сполуки даного винаходу, де L містить феніл, 2,6-дизаміщений феніл, 2,4,6-тризаміщений феніл або 2,3,4,5-тетразаміщений феніл; особливо, L містить феніл, 2,4,6-тригалогенфеніл, 2,4,6-триС₁₋₄-алкілфеніл, 2,3,4,5-тетрагалогенфеніл, 2,4-дигалоген-6-С₁₋₄-алкілфеніл, 2,6-дигалоген-4-С₁₋₄-алкілфеніл, 2,6-дигалоген-4-ціанофеніл, 2,6-дигалоген-4-трифторметоксифеніл, 2,6-дигалоген-4-трифторметилфеніл, 2,6-диС₁₋₄-алкіл-4-галогенфеніл, 2,6-диС₁₋₄-алкіл-4-ціанофеніл, 2,6-дигалогенфеніл або 2,6-диС₁₋₄-алкілфеніл;

більш особливими, де L містить феніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 2,4,6-триметилфеніл, 2,4-дибром-3,5-хлорфеніл, 2,4-дибром-6-фторфеніл, 2,4-дихлор-6-метилфеніл, 2,6-дибром-4-ізопропілфеніл, 2,6-дибром-4-метилфеніл, 2,6-дибром-4-проп-1-ілфеніл, 2,6-дихлор-4-ціанофеніл, 2,6-дихлор-4-трифторметоксифеніл, 2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,6-диметил-4-(1,1-диметилетил)феніл, 2,6-диметилфеніл, 2-бром-4-фтор-6-метилфеніл, 2-бром-6-хлор-4-фторфеніл, 4-бром-2,6-диметилфеніл, 4-хлор-2,6-диметилфеніл або 4-ціано-2,6-диметилфеніл.

Більш особливими сполуками є ті сполуки даного винаходу, де L є 2,6-дихлорбензил, або L є -X¹-R⁶, де X¹ являє собою -NR³-, -S- або -O-, R⁶ є 2,4,6-трихлорфеніл, 2,4,6-триметилфеніл, 2,4-дибром-3,5-дихлорфеніл, 2,4-дибром-6-фторфеніл, 2,4-дихлор-6-метилфеніл, 2,6-дибром-4-ізопропілфеніл, 2,6-дибром-4-метилфеніл, 2,6-дибром-4-проп-1-ілфеніл, 2,6-дихлор-4-ціанофеніл, 2,6-дихлор-4-трифторметоксифеніл, 2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,6-диметил-4-(1,1-диметилетил)феніл, 2,6-диметилфеніл, 2-бром-4-фтор-6-метилфеніл, 2-бром-6-хлор-4-фторфеніл, 4-бром-2,6-диметилфеніл, 4-хлор-2,6-диметилфеніл, 4-ціано-2,6-диметилфеніл; або L є -X²-Alk-R⁷, де -X²-Alk- є -NH-CH₂- та R⁷ є феніл.

Крім того іншими особливими сполуками є ті сполуки формули (I), де R³ є атомом водню, A є CH, n є 1, R⁴ є атом галогену, метил або ціаногрупа та знаходиться в 4 положенні фенільного циклу.

Переважними сполуками є ті сполуки даного винаходу, де L є 2,6-дихлорбензил, -NR³-(необов'язково заміщений феніл або піридил)залишок являє собою п-ціаноаніліно та знаходиться в 2 положенні піримідинового циклу.

Іншими переважними сполуками є ті сполуки даного винаходу, де Q є атомом водню, L є -X¹-R⁶, де X¹ являє собою -NH- та R⁶ є 2,4,6-триметилфенілом або 4-ціано-2,6-диметилфенілом, -NR³-(необов'язково заміщений феніл або піридил)залишок являє собою п-ціаноаніліно та знаходиться в 2 положенні піримідинового циклу.

Іншими переважними сполуками є ті сполуки даного винаходу, де L є -X²-Alk-R⁷, де X² являє собою -NH-, Alk є метиленом та R⁷ є фенілом, 2,6-дихлорфенілом, 2,4,6-триметилфенілом або 4-ціано-2,6-диметилфенілом.

Крім того більш переважними сполуками є ті сполуки формули (I'-1), де R⁴ є атомом галогену, ціаногрупою, амінокарбонільною групою або ціаноС₁₋₆-алкіл; n дорівнює нулю, A є CH, R³ є атом водню; R⁵ є атом водню або метильна група; Q є атом водню або NHR¹; та L містить феніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 2,4,6-триметилфеніл, 2,4-дибром-3,5-хлорфеніл, 2,4-дибром-6-фторфеніл, 2,4-дихлор-6-метилфеніл, 2,6-дибром-4-ізопропілфеніл, 2,6-дибром-4-метилфеніл, 2,6-дибром-4-проп-1-ілфеніл, 2,6-дихлор-4-ціанофеніл, 2,6-дихлор-4-трифторметоксифеніл, 2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,6-диметил-4-(1,1-диметилетил)феніл, 2,6-диметилфеніл, 2-бром-4-фтор-6-метилфеніл, 2-бром-6-хлор-4-фторфеніл, 4-бром-2,6-диметилфеніл, 4-хлор-2,6-диметилфеніл або 4-ціано-2,6-диметилфеніл.

Більш переважними є:

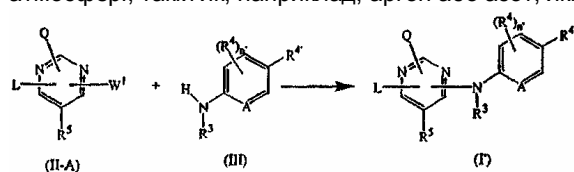
- 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
- 6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-N2-(4-фторфеніл)-2,4-піримідинілдіамін;
- 4-[[4-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-6-[(4-гідроксибутил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]-бензонітрил;
- 4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[(3-гідроксипропіл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]-бензонітрил;
- N-2-[(4-ціанофеніл)аміно]-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-піримідиніл]-ацетамід;
- N-2-[(4-ціанофеніл)аміно]-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-піримідиніл]-бутанамід;
- 4-[[2-аміно-6-(2,6-дихлорфенокси)-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
- 4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[(2-гідрокси-2-фенілетил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
- 4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[[2-(2-гідроксиетокси)етил]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-2-піримідиніл]-аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-(гідроксиаміно)-2-піримідиніл]аміно]-бензонітрил;
 4-[[4-[(2-ціаноетил)аміно]-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]-бензонітрил;
 4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-6-[[2-(1-піролідиніл)етил]аміно]-2-піримідиніл]-аміно]бензонітрил;
 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]-бензонітрил;
 N2-(4-бромфеніл)-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-5-метил-2,4-піримідиніламін;
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[2-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-(2,4,6-триметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,6-дихлорфеніл)тіо]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[[2,6-дибром-4-(1-метилетил)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,4-дихлор-6-метилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[2-[(ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил;
 4-[[4-[(2,4-дибром-6-фторфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензолацетонітрил;
 4-[[4-[метил(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,4,6-трихлорфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)тіо]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[2-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-(2-бром-4-хлор-6-метилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(4-хлор-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 3,5-дихлор-4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[[2,6-дихлор-4-(трифторметокси)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]-бензонітрил;
 4-[[4-[(2,4-дибром-3,6-дихлорфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,6-дибром-4-пропілфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензамід;
 4-[[4-[(4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]-бензонітрил;
 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]окси]-3,5-диметилбензонітрил;
 4-[[4-[(4-хлор-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-5-метил-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил;
 4-[[4-[(4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]-аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(4-бром-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[5-метил-4-[(2,4,6-триметилфеніл)тіо]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,6-дибром-4-пропілфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензамід, N3-оксид;
 N2-(4-хлорфеніл)-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-2,4-піримідиніламін;
 4-[[4-[[2,6-дибром-4-(1-метилетил)феніл]аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]-бензонітрил;
 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-5-метил-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил;
 4-[[4-[(фенілметил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі або стереохімічні ізомерні форми.

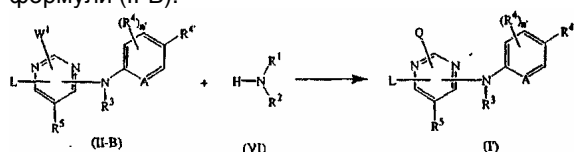
Сполуки формули (I) можуть бути отримані відповідно до способів відомих з рівня техніки.

Зокрема, сполуки формули (I'), в загальному, можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (II-A), де W^1 - відповідна відхідна група, така як, наприклад, атом галогену, з амінопохідним формули (III) необов'язково в розчиннику, такому як, наприклад, вода, 2-пропанол, диетиловий етер, 1-метил-2-пропілідон і подібні, та необов'язково в присутності кислоти, такої як, наприклад, 1N хлороводнева кислота в диетиловому етері. Зручно проводити реакцію в реакційно інертній атмосфері, такий як, наприклад, аргон або азот, які не містять кисню.



В цьому та наступних способах отримання, продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища та, якщо необхідно, далі очищені, відповідно до методик, в загальному відомих з рівня техніки, таких як, наприклад, екстракція, кристалізація, перегонка, розтирання та хроматографія.

Аналогічно реакції, описаній вище, $H-NR^1R^2$ (VI) також може реагувати з проміжними сполуками формули (II-B).

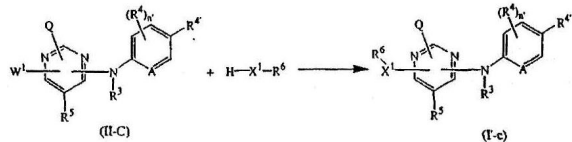


Відповідні розчинники для вищевказаної реакції включають, наприклад, 2-пропанол або 1,4-діоксан.

У випадку, коли Q є NR^1R^2 та R^2 містить гідроксидний залишок, при проведенні вищевказаної реакції може бути зручно проводити реакцію з захищеною формою проміжної сполуки (VI), де гідроксидний залишок несе захисну групу P , наприклад, бензил, з наступним видаленням захисної групи, відповідно до

методик, відомих з рівня техніки, таких як, наприклад, взаємодія з BBr_3 в дихлорметані в атмосфері азоту.

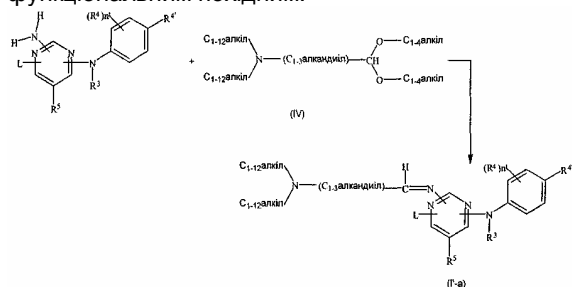
Також можлива взаємодія $\text{H-X}^1\text{-R}^6$ з проміжною сполукою формули (II-C) у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, 1,4-діоксан, з отриманням сполуки формули (I'), де L є $-\text{X}^1\text{-R}^6$, вказані сполуки представлені формулою (I'-c).



В залежності від природи X^1 швидкість реакції може бути збільшена при використанні відповідної основи або кислоти. Наприклад, у випадку, коли X^1 є $-\text{O}-$, як відповідну основу можна використовувати гідррид натрію; або у випадку, коли X^1 є NR^2 , як відповідну кислоту можна використати HCl .

Сполуки формули (I') далі можуть бути перетворені в інші сполуки формули (I') реакціями перетворення груп, які відомі з рівня техніки.

Наприклад, сполуки формули (I'), де Q є NR^1R^2 та R^1 та R^2 , взяті разом утворюють моно- або ди(C_{1-12} -алкіл)аміно C_{1-4} -алкіліден, вказані сполуки представлені формулою (I'-a), можуть бути отримані взаємодією сполуки формули (I'), де R^1 та R^2 є атомами водню, з проміжною сполукою формули (IV) або її функціональним похідним.



Також, сполуки формули (I'), у яких Q являє собою групу NR^1R^2 та R^1 й R^2 є атомами водню, можна у подальшому вводити у реакцію із ацилгалогенідами або алкілхлорформіатами у реакційно-інертному розчиннику такому як, наприклад, дихлорметан, у присутності придатної основи, такою як, наприклад, піридин, при цьому утворюються відповідні амідні, а саме карбаматні похідні.

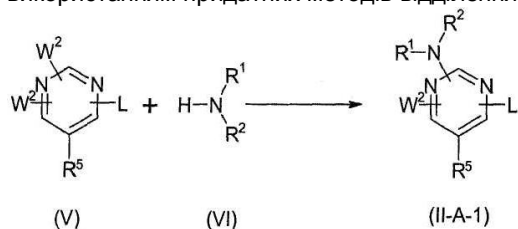
Деякі зі сполук формули (I') і деякі із проміжних сполук даного винаходу можуть містити асиметричний вуглецевий атом. Стереохімічно чисті ізомерні форми вказаних сполук і вказаних проміжних сполук, можуть бути одержані із застосуванням процедур, відомих із рівня техніки. Наприклад, діастереоізомери можуть бути відділені фізичними методами, такими як селективна кристалізація або хроматографічні методи, наприклад, протиточне розподілення, рідинна хроматографія і подібні методи. Енантіомери можуть бути одержані із рацемічних сумішей процедурою, на першій стадії якої роблять перетворення, вказаних рацемічних сумішей із придатними агентами такими як, наприклад, хіральні кислоти, що дає суміші діастереомерних солей або сполук, потім фізично відділяють вказані суміші діастереомерних солей або сполук, наприклад, селективною кристалізацією або хроматографічними методами, наприклад, рідинною хроматографією і подібними методами; та нарешті здійснюють перетворення вказаних відділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери. Стереохімічно чисті ізомерні форми можуть також бути одержані із стереохімічно чистих ізомерних форм відповідних проміжних сполук та вихідних реагентів, за умови, що реакції відбуваються стереоспецифічно.

Альтернативний спосіб відділення енантіомерних форм сполук формули (I') та проміжних сполук включає рідинну хроматографію, особливо рідинну хроматографію із використанням хіральної нерухомої фази.

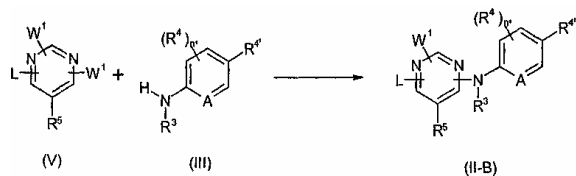
Вищезгадані специфічні процедури проведення реакцій для одержання сполук формули (I') або їх похідних можна також застосувати для одержання сполук формули (I).

Деякі із проміжних сполук та вихідних реагентів є відомими сполуками та можуть бути комерційно доступними або можуть бути одержані відповідно за процедурами, відовими із рівня техніки.

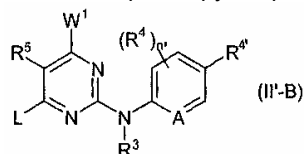
Проміжні сполуки формули (II-A), у яких Q являє собою групу NR^1R^2 , вказані проміжні сполуки, що описуються формулою (II-A-1), можуть бути одержані реакцією похідного піримідину формули (V), у якому W^2 являє собою придатну відхідну групу таку як, наприклад, атом галогену, із сполукою HNR^1R^2 (VI) у реакційно інертному розчиннику такому як, наприклад, 1,4-діоксан, 2-пропанол або подібні їм. У цій реакції можуть утворюватися різноманітні регіоспецифічні ізомери та вони можуть бути відділені один від одного із використанням придатних методів відділення, такими як, наприклад, хроматографія.



Проміжні сполуки формули (II-B) можуть бути одержані аналогічними методами які застосовувалися для одержання сполук формули (I'), виходячи із проміжних сполук (II-A) та (III).

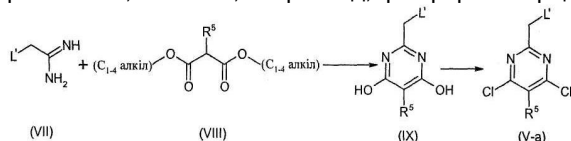


Специфічна група проміжних сполук формули (II-B) представлена формулою

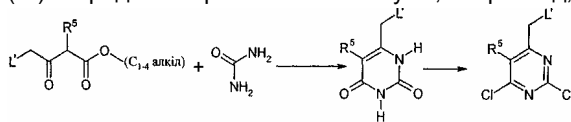


Специфічні проміжні сполуки формули (II'-B) є сполуками у яких W^1 являє собою галоген, переважно атом хлору.

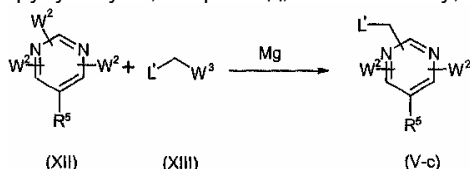
Проміжні сполуки формули (V), у яких Q являє собою NR^1R^2 та L являє собою групу $L'-CH_2$ та яка приєднана в 2 положенні піримідинового кільця, та W^2 являє собою атом хлору, вказані проміжні сполуки, що описуються формулою (V-a), можуть бути одержані реакцією імідаміду формули (VII) із естером пропандіової кислоти формули (VIII) у розчиннику такому як, наприклад, етиловому спирті, та у присутності, наприклад, натрію, та таким чином утворена проміжна сполука формули (IX) згодом реагує із придатним реактивом, таким як, наприклад, фосфорилхлорид.



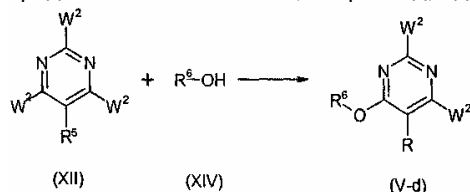
Проміжні сполуки формули (V), у яких Q являє собою NR^1R^2 та L являє собою групу $-O-R^6$ або NHR^6 та які приєднані в 4 або 6 положенні піримідинового кільця, та W^2 являє собою атом хлору, вказані проміжні сполуки, що описуються формулою (V-b), можуть бути одержані реакцією проміжною сполукою формули (X) із сечовиною або її функціональною похідною, у розчиннику, такому як, наприклад, етиловому спирті, та у присутності, наприклад, натрію, та наступною реакцією таким чином утвореної проміжної сполуки формули (XI) із придатним реактивом такому як, наприклад, фосфорилхлорид.



Проміжні сполуки формули (V), у яких Q являє собою NR^1R^2 та L являє собою групу $L'-CH_2$ та яка приєднана будь-де до піримідинового кільця, вказані проміжні сполуки, що описуються формулою (V-c), можуть бути одержані реакцією проміжною сполукою формули (XII-1), у якій Q являє собою NR^1R^2 та формули (XII-2), у якій Q являє собою атом водню, W^2 являє собою придатну відхідну групу таку як, наприклад, атом галогену, із проміжною сполукою формули (XIII), у якій W^3 являє собою придатну відхідну групу таку як, наприклад, атом галогену, відповідно із процедурою, за якою проводять реакцію Гріньяра.



Проміжні сполуки формули (V), у яких Q являє собою NR^1R^2 та L являє собою групу $-O-R^6$ або NHR^6 та які приєднані в 4 або 6 положенні піримідинового кільця, вказані проміжні сполуки, що описуються формулою (V-d), можуть бути одержані реакцією проміжною сполукою формули (XIV) із проміжною сполукою формули (XII) у якій W^2 являє собою придатну відхідну групу таку як, наприклад, атом галогену, у реакційно-інертному розчиннику такому як, наприклад, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан, та у присутності придатної основи такої як, наприклад, гідроксид калію або діізопропілетанамін, або натрію гідрид.



Проміжні сполуки формул від (V-a) до (V-d) можуть аналогічно бути одержані для сполук формули (I'), у якій Q являє собою атом водню. З цієї метою беруть відповідний вихідний реагент, в якому міститься одна відхідна група W^2 та менше у піримідиновому кільці.

Сполуки формули (I') та деякі із проміжних сполук можуть мати один або більше стереохімічних центрів в їх структурі, які знаходяться у R або S конфігурації.

Сполуки формули (I'), які одержані так, як описано у вищезгаданих методах, можуть бути синтезовані у вигляді суміші стереоізомерних форм, особливо у формі рацемічних сумішей енантіомерів, які можуть бути відділені один від одного у відповідності до відомих із рівня техніки методів розділення. Рацемічні сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні форми солі реакцією із придатною хіральною кислотою. Вказані діастереомерні форми солі згодом відділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, та з них одержують енантіомери реакцією солей із лугом. Альтернативний

спосіб відділення енантімерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію, із використанням хіральної нерухомої фази. Вказані стереохімічно чисті ізомерні форми можуть також бути одержані із відповідних стереохімічно чистих ізомерних форм відповідних вихідних реагентів за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Переважно, якщо бажано одержати певний стереоізомер, вказану сполуку синтезують стереоспецифічними методами синтезу. У цих методах переважно будуть використовуватися енантімерно чисті вихідні реагенти.

Сполуки даного винаходу та проміжні сполуки формули (II'-B) показують антиретровірусні властивості, особливо проти вірусу людського імунodefіциту (ВІЛ), та які представляють собою етіологічні агенти синдрому надбаного імунodefіциту (СНІД) у людей. Вірус людського імунodefіциту переважно інфікує людські Т-4 клітини та знищує їх або змінює їхнє нормальне функціонування, особливо координацію імунної системи. У результаті, інфікований пацієнт має кількість Т-4 клітин, що постійно зменшується та які, крім того, неправильно функціонують. Отже, імунна система захисту нездатна боротися з заразними хворобами і пухлинами та ВІЛ інфікований суб'єкт звичайно вмирає за через умовно-патогенні заразні хвороби, таких як пневмонія або ракові утворення. Інші стани, пов'язані з ВІЛ інфекцією, включають тромбоцитопенію, саркому Капоши й інфекцію центральної нервової системи, яка характеризується прогресивною демієлінацією, що призводить до деменції і симптомам, таким як, прогресивна дизартрія, атаксія та дезорієнтація. ВІЛ інфекція далі також була пов'язана із периферійною невропатією, прогресивною загальноною лімфаденопатією (ПЗЛ) та СНІД-споріднені комплекси (ССК).

Дані сполуки також показують активність проти штаму HIV-1, та мають потрібну резистентність до відомих із рівня техніки нуклеозидним інгібіторам оберненої транскриптази. Вони також мають маленьку або ніяку спорідненість зв'язування до людського α -1 кислотного глікопротеїду.

Завдяки їх антиретровірусним властивостям, особливо їх анти-ВІЛ властивостям, й ще більш особливо їх анти-ВІЛ-1-активності, сполуки даного винаходу є корисними для лікування індивідумів, інфікованих ВІЛ та для профілактики цих індивідумів. Взагалі, сполуки даного винаходу можуть бути корисні для лікування теплових тварин, інфікованих вірусами, чиє існування опосередковане або залежить від ензиму оберненої транскриптази. Стани, які можуть бути попереджені або вилікувані за допомогою сполук даного винаходу, особливо стани, пов'язані із ВІЛ та іншими патогенним ретровірусами, включають СНІД, СНІД-споріднені комплекси (ССК), прогресивна загальна лімфаденопатія (ПЗЛ), а також хронічні хвороби центральної нервової системи, викликані ретровірусами, такими як, наприклад, ВІЛ-обумовлена деменція та розсіяний склероз.

Сполуки даного винаходу або будь-якої їх групи можуть, таким чином, використовуватися як ліки проти вищезгаданих станів. Вказане використання як ліки або методи лікування включає систематичне призначення ВІЛ інфікованим суб'єктам кількості цих сполук, ефективною для боротьби із станами, пов'язаними з ВІЛ та іншим патогенним ретровірусами, особливо ВІЛ-1.

Сполуки даного винаходу або будь-якої їх групи можуть бути, таким чином, переведені у різноманітні фармацевтичні форми для терапевтичного призначення. Як відповідні композиції можуть бути застосовані всі композиції, які звичайно використовуються для терапевтичного лікування. Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом, ефективну кількість індивідуальної сполуки, необов'язково у формі адитивної солі, як активного компоненту, змішують у щільну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, причому носій може вибиратися із широкої розмаїтості форм в залежності від форми приготування, бажаної для терапевтичного призначення. Ці фармацевтичні композиції бажано застосувати в унітарній дозованій придатній формі, особливо, для призначення перорально, ректально, кризьшкірно або парентеральним введенням. Наприклад, для одержання композицій в оральній дозованій формі, можуть використовуватися довільні зі звичайних фармацевтичних середовищ, таких як, наприклад, вода, гліколи, олії, спирти і подібні їм у випадку оральних рідких рецептур, таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини; або тверді носії такі як крохмалі, цукри, каолін, мастила, зв'язувачі, розщеплюючі агенти і подібні їм у випадку порошків, пілюль, капсул, і таблеток. Через їхню легкість в призначенні, таблетки та капсули являють собою найбільш вигідні оральні дозовані одиничні форми у тому випадку, коли явно використовуються тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій, носій буде звичайно містити стерилізовану воду, принаймні в значній мірі, хоча можуть бути включені інші компоненти, наприклад, ті, що допомагають розчинності. Ін'єкційні розчини, наприклад, можуть бути одержані аналогічно, при цьому носій включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш розчину глюкози і сольового розчину. Ін'єкційні суспензії також можуть бути одержані аналогічно, при цьому можуть використовуватися відповідні рідкі носії, суспендуючі агенти та подібні їм. Також застосовуються рецептури у твердій формі, які мають призначення швидко перетворюватися перед використанням на рідку рецептурну форму. У композиціях, що підходять для кризьшкірного призначення, носій необов'язково включає агент, що покращує проникнення та/або придатний змочувальний агент, необов'язково поєднаний із придатними добавками будь-якої природи у незначних пропорціях, причому добавки не викликають істотний шкідливий ефект при дії на шкіру.

Особливо вигідно готувати вищезгадані фармацевтичні композиції у дозованій одиничній формі для простоти призначення та уніфікованості дозування. Дозована одинична форма, яка використовується тут, стосується фізично дискретних одиниць, придатних для унітарного дозування, кожна одиниця, що містить визначену кількість активного інгредієнта, розраховується для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту у поєднанні із необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких дозованих одиничних форм є таблетки (включаючи таблетки із бороздою або таблетки, покриті оболонкою), капсули, пілюлі, пакети із порошком, вафлі, ін'єкційні розчини або суспензії і т.п. та їх окремі одиниці.

Певні навички у лікуванні ВІЛ-інфекції могли б визначати ефективну щоденну кількість ліків за тестовими результатами, наданими тут. Взагалі, припускається, що ефективна щоденна кількість має бути від 0,01мг/кг до 50мг/кг по відношенню до ваги тіла, більш переважно від 0,1мг/кг до 10мг/кг по відношенню до ваги тіла. Може бути придатним призначення необхідної дози як дві, три, чотири або більшої кількості субдоз на протязі відповідних інтервалів протягом дня. Вказані субدوزи можуть бути приготовані як дозовані одиничні форми, наприклад, дози, що містять від 1 до 1000мг та зокрема від 5 до 200мг активного компоненту на дозовану одиничну форму.

Точне дозування і частота призначення залежать від індивідуальної сполуки формули (I), яка використовується, специфічних станів, які лікуються, серйозності станів, які лікуються, віку, ваги і загального фізичного стану індивідуального пацієнта, а також може бути проведено інше лікування індивідууму за допомогою методів, які відомі із рівня техніки. Крім того, очевидно, що вказана ефективна щоденна кількість ліків може бути зменшена або збільшена у залежності від реакції суб'єкта, якого лікують, та/або в залежності від оцінки лікаря, що призначає сполуки даного винаходу. Ефективні щоденні кількісні діапазони, згадані вище, визначаються, таким чином, тільки директивою та не призначені, для обмеження меж або використання винаходу до будь-якого ступеня.

Також комбінація сполуки із антиретровірусною активністю та сполуки даного винаходу може використовуватися як ліки. Таким чином, даний винахід також стосується продукту, що містить (а) сполуку даного винаходу та (b) іншу сполуку із антиретровірусною активністю, як поєднаної рецептури для одночасного, окремого або послідовного використання у анти-ВІЛ лікуванні. Різноманітні ліки можуть бути об'єднані в окрему рецептуру разом із фармацевтично прийнятними носіями. Вказані інші сполуки із антиретровірусною активністю можуть бути відомими сполуками із антиретровірусною активністю, такими як, нуклеозидні інгібітори оберненої транскриптази, наприклад, зидовудин (3'-азидо-3'-деокситимідин, AZT), диданозин (дидеоокси інозин; ddI), зальцитабін (дидеооксицитидин, ddC) або ламівудин (3'-тіа-2'-3'-дидеооксицитидин, 3TC) і т.п.; ненуклеозидні інгібітори оберненої транскриптази, такі як сурамін, фоскарнет-натрій (тринатрій фосфоноформіат), невірапін (11-циклопропіл-5,11-дигідро-4-метил-6Н-дипіридо[3,2-b:2',3'-e][1,4]діазепін-6-он), суствіа (ефавіренс), такрін (тетрагідроаміноакрідин) та подібні; сполуки ТІВО (тетрагідро-імідазо[4,5,1-jk][1,4]бензодіазепін-2(1H)-он та тіон)-типу, наприклад, (S)-8-хлоро-4,5,6,7-тетрагідро-5-метил-6-(3-метил-2-бутеніл)імідазо[4,5,1-jk][1,4]бензодіазепін-2(1H)-тіон; сполуки α -АРА (α -анілінофенілацетамід)-типу, наприклад, α -[(2-нітрофеніл)аміно]-2,6-дихлоробензолацетамід та подібні; ТАТ-інгібітори, наприклад, RO-5-3335 та подібні; протеазні інгібітори, наприклад, індінавір, рітановір, саквіновір та подібні; інгібітори NMDA рецепторів, наприклад, пентамідин; інгібітор α -глікозидази, наприклад, кастаноспермін та подібні; інгібітор Rnase H, наприклад, декстран (сульфат декстрану) та подібні, або імунomodulatory агенти, наприклад, левамизол, тимопентін та подібні. Наступні приклади призначені, щоб ілюструвати даний винахід.

Експериментальна частина

А. Проміжні сполуки

Приклад А1

а) Розчин 2,6-дихлоробензилхлориду (0,102моль) у 1,1-діетиловому етері (10 мілілітрів) додали по краплинам до магнію (0,102моль) у 1,1-діетиловому етері (60 мілілітрів). Реакція була ініційована шляхом додавання 2 краплин 1,2-диброметану. Після того, як більшість магнію зникнула, додали 2,4,6-трихлоропіримідин (0,051моль) у 1,1-діетиловому етері (30 мілілітрів). Суміш перемішувалася цілу ніч при кімнатній температурі. Розчинник випаровували, та залишок був очищений флеш-хроматографією із використанням силікагелю як носія (розчинник для елюювання: CH_2Cl_2 /гексан, 1/2). Потрібні фракції були зібрані та розчинник випарували, що дало 3,3г (21%) 2,4-дихлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]піримідин (проміжна сполука №1; $T_{\text{пл.}}$: 106-107°C).

б) Проміжна сполука (1) (0,0081моль) у 2-пропанолі (100 мілілітрів) була нагріта до повного розчинення. Потім розчин був переміщений у трубу, що витримує тиск, та NH_3 у вигляді газу барботували крізь цей розчин на протязі 20 хвилин. Потім суміш нагрівали до 80 °C протягом на протязі 16 годин. Розчинник випаровували, що дало залишок, який складався із двох сполук: 2-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідинамін (проміжна сполука №2) і 4-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідинамін (проміжна сполука №3).

Приклад А2

а) Сечовина (0,03моль) була додана до суміші (\pm)-етил 2,6-дихлорофеніл- α -метил-(3-оксобутаноату (0,02моль) та NaOC_2H_5 в етиловому спирті, (1M; 0,040моль; 40 мілілітрів). Реакційна суміш перемішувалася і нагрівалася із оберненим холодильником на протязі цілої ночі. Розчинник випаровувався, до реакційної суміші була додана вода, і суміш була нейтралізована розчином 0,3N HOAc. Осад був відфільтрований і був далі оброблений ефіром та потім H_2O , потім його відфільтрували та висушили, що дало 2,2г (39%) 6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метил-2,4-(1H,3H)-піримідиндіон (проміжна сполука №4).

б) Суміш проміжної сполуки (4) (0,0095моль) у фосфорилхлориді (50 мілілітрів) перемішувалася і нагрівалася з оберненим холодильником на протязі всієї ночі. Потім надлишок фосфорилхлориду випаровувалася. Суміш льоду та води була додана до залишку. Білий осад, що випав, відфільтрували та висушили. Залишок був очищений за допомогою флеш-хроматографії із використанням силікагелю як носія (розчинник для елюювання: CH_2Cl_2). Потрібні фракції були зібрані та розчинник випарували, що дало 2,06г (67%) 2,4-дихлоро-6-[(2,6-дихлоро-феніл)метил]-5-метилпіримідин (проміжна сполука №5).

с) 4-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метил-2-піримідинамін (проміжна сполука №6)

та

2-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метил-4-піримідинамін (проміжна сполука №7) були одержані виходячи із проміжної сполуки №5 за допомогою процедур, як описано в прикладі А1.б.

Приклад А3

а) До розчину 2,6-дихлоробензолетанімідамід HCl (1:1) (0,0042моль) в етиловому спирті (20 мілілітрів), при перемішуванні, додали спочатку розчин натрію (0,013моль) в етиловому спирті (10 мілілітрів) по краплинах та потім був доданий діетиловий естер пропандіової кислоти (0,0109моль). Реакційна суміш перемішувалася і нагрівалася із оберненим холодильником протягом 4 годин і потім перемішувалася при кімнатній температурі на протязі всієї ночі. Після додавання ще одного еквіваленту діетилового естеру пропандіової кислоти (реакційна суміш перемішувалася та нагрівалася із оберненим холодильником на протязі всієї ночі), розчинник випаровували, залишок був розчинений у воді та розчин підкислили 1N HCl. Твердий осад був відфільтрований, промитий водою та висушений, що дало 0,87г (76,4%) 2-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4,6-піримідиндіол (проміжна сполука №8).

б) 6-хлоро-2-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідинамін (проміжна сполука №9) був одержаний,

виходячи із проміжної сполуки №8 за допомогою процедур, як описано в прикладах A1.b, A2.b та A2.c.

Приклад A4

4-Аміно-1-бутанол (1,57 мілілітрів) був доданий до розчину проміжної сполуки (1) (0,008моль) у 1,4-діоксані (20 мілілітрів) під аргоном. Суміш реакцій перемішувалася протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випаровували. Залишок був очищений за допомогою флеш-хроматографії із використанням силікагелю як носія (градієнтне хроматографування за допомогою розчинника для елюювання: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: від 100/0 до 98/2). Чисті фракції були зібрані, та розчинник випаровувався, що дало 2,05г суміші 4-[[2-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідиніл]аміно]-1-бутанол (проміжна сполука №10) і 4-[[4-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]-1-бутанол (проміжна сполука №11).

Приклад A5

а) Суміш гідроксид калію/етиловий спирт (10%; 0,035моль) була додана до розчину 2,6-дихлорофенолу (0,035моль) у тетрагідрофурані (100 мілілітрів). Суміш перемішувалася, до неї додали 2,4,6-трихлоропіримідин (0,044моль). Суміш перемішувалася на протязі всієї ночі при 60°C. Реакція була зупинена додаванням 1N розчину NaOH. Водяні шари були екстраговані EtOAc декілька разів, і потім органічні прошарки були об'єднані та промиті 3N розчином NaOH та концентрованим водним розчином хлориду натрію, висушені та сконцентровані. Залишок повністю перекристалізували із суміші CH_2Cl_2 /гексан. Осад був відфільтрований та висушений, що дало 5,98г 2,4-дихлоро-6-(2,6-дихлорофенокси)піримідин (55%) (проміжна сполука №12).

б) Реакцію проводили в атмосфері аргону. 2,4,6-Триметиланілін (0,0678моль) був доданий до 2,4-дихлоропіримідину (0,0664моль) у 1,4-діоксані (100 мілілітрів). До реакційної суміші додали N,N-ди(1-метилетил)етанамін (0,0830моль). Реакційна суміш перемішувалася і нагрівалася із оберненим холодильником на протязі 4 діб, та розчинник випаровували. Залишок був розчинений у CH_2Cl_2 , промитий насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, потім висушений (Na_2SO_4), відфільтрований, та розчинник випаровували, що дало 17,1г твердого залишку. Цей твердий залишок був розчинений у суміші CH_2Cl_2 /гексан (1:1; 150 мілілітрів), та одержаний розчин було сконцентровано до об'єму 100 мілілітрів, а потім відфільтровано. Залишок був очищений за допомогою колонкової хроматографії на носії KP-Sil (розчинник для елюювання: CH_2Cl_2). Потрібні фракції були зібрані, та розчинник випарували. Менш полярна фракція перемішувалася у CH_2Cl_2 протягом 3 годин та була відфільтрована, що дало 0,44г 4-хлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-2-піримідинамін (проміжна сполука №48). Друга фракція була перекристалізована із ацетонітрила, відфільтрована та висушена, що дало 2-хлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піримідинамін (проміжна сполука №49).

Приклад A6

Піридин (1 мілілітр) був доданий до суміші 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,00135моль) у CH_2Cl_2 (19 мілілітрів). Розчин хлороетаноїлхлориду (0,001375моль) у CH_2Cl_2 (0,5 мілілітрів) був доданий по краплинах при охолодженні ванною із льодом. Суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додали ще більшу кількість хлороетаноїлхлориду (0,00625моль) у CH_2Cl_2 (0,5 мілілітрів). Суміш стояла у холодильнику на протязі всієї ночі. Розчинник випарували. Залишок обробили насиченим водним розчином карбонату натрію, та реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Відділений органічний прошарок був висушений, відфільтрований і сконцентрований. Залишок був очищений за допомогою колонкової хроматографії із використанням силікагелю як носія (розчинник для елюювання: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). Потрібні фракції були зібрані, та розчинник випарували, що дало 0,22г (36,5%) 2-хлоро-N-[6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]ацетамід (проміжна сполука №13).

Приклад A7

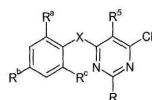
Суміш 4-[(4-хлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрил (0,005моль) та нітрилу тетрафторборату (0,0025моль) в ацетонітрилі (5 мілілітрів) перемішувалася при кімнатній температурі на протязі 4 годин. Реакційна суміш була зупинена за допомогою насиченого водного розчину бікарбонату натрію (50 мілілітрів) при охолодженні за допомогою колотого льоду. Температурі реакційної суміші дозволили досягти кімнатної температури, та жовтий твердий продукт був відфільтрований. Твердий продукт був адсорбований на силікагелі та очищений за допомогою колонкової хроматографії із використанням силікагелю як носія (розчинник для елюювання: 30%, 50%, 60%, 70% CH_2Cl_2 у гексані). Розчинник потрібної фракції випарували, та залишок був висушений, що дало 0,89г (64%) 3-нітро-4-[(4-хлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрил (проміжна сполука №51).

Приклад A8

Суміш 2,6-дихлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піримідинамін (0,00376моль) у 2,0M розчині NH_3 у 2-пропанолі (25 мілілітрів) та 0,5M розчин NH_3 у діоксані (25 мілілітрів) була нагріта в зразку для підвищеного тиску при 110-115°C протягом 24 годин, розчинник випарували, та залишок був хроматографований на носії Biotage (розчинник для елюювання: 1:1 CH_2Cl_2 :гексан). Потрібні фракції були зібрані, та розчинник випарували, що дало суміш 0,523г 2-хлоро-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-4,6-піримідиндіамін (проміжна сполука №53) та 0,101г 6-хлоро-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (проміжна сполука №50).

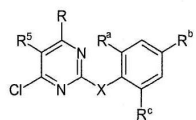
Таблиці 1 та 2 ілюструють проміжні сполуки, що були одержані аналогічно одному із вищенаведених прикладів.

Таблиця 1а



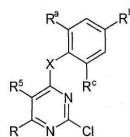
Внутрішній номер	Зовнішній номер	R ^a	R ^b	R ^c	X	R ^d	R ^e	R	Фізичні дані, точка плавлення
6	A2c	Cl	H	Cl	CH ₂	CH ₃		-NH ₂	-
15	Alb	Cl	H	Cl	CH ₂	H		-NH-CH ₃	-
16	Alb	Cl	H	Cl	O	H		-NH-CH ₃	152-155°C
17	Alb	Cl	H	Cl	O	H		-NH ₂	-
19	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H		-NH-(CH ₂) ₃ -OH	-
20	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H		-NH-(CH ₂) ₂ -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) ₂ -N ₁ 	-
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-тієніл)	113-114°C
29	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H		-NH-(CH ₂) ₂ -(2-піридил)	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	-

Таблиця 1б



Внутрішній номер	Зовнішній номер	R ^a	R ^b	R ^c	X	R ^d	R ^e	R	Фізичні дані, точка плавлення
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

Таблиця 2



Внутрішній номер	Зовнішній номер	R ^a	R ^b	R ^c	X	R ^d	R	Фізичні дані
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-піролідиніл)	134-135°C
34	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(2-піридил)	130-133°C
35	A4	Cl	H	Cl	CH ₂	H	-NH-(CH ₂) ₂ -(2-тієніл)	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) ₂ -N ₂ 	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

В. Сполуки формули (I').

Приклад В1

Суміш проміжної сполуки (42) і проміжної сполуки (19) (0,004моль) і 4-амінобензонітрил (0,0084моль) були змішані у герметизованій ємності та нагрівали протягом 16 годин при 160°C в атмосфері аргону. Реакційній суміші дозволили охолотитися до кімнатної температури, розчинили у суміші CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10 (20 мілілітрів) та до реакційної сіміші додали 5г силікагелю. Після того як розчинник випарували, залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії із використанням силікагелю як носія (розчинник для градієнтного елювання: CH₂Cl₂/CH₃OH від 100/0 до 97/3). Потрібна фракція була зібрана, та розчинник випарували, що дало 0,31г (18,1%) 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[(3-гідроксипропіл)аміно]-2-піримідиніл]-аміно]бензонітрил (сполука №3).

Приклад В2

Проміжні сполуки (47) та (22) (0,00399моль) та 4-амінобензонітрил (0,0012моль) у 1-метил-2-піролідиноні (3 мілілітри) перемішували протягом 16 годин у 130°C в атмосфері аргону. Потім реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури та розведена H₂O (200 мілілітрів). Осад, що утворився при цьому, перемішувався протягом 16 годин та був відділений за допомогою фільтрування крізь целіт. Залишок був розчинений у суміші CH₃OH/CH₂Cl₂ (10%, 200 мілілітрів), висушений над K₂CO₃, відфільтрований, та розчин випарували. Цей кінцевий продукт, у подальшому був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії із використанням силікагелю як носія (розчинник для градієнтного елювання: CH₂Cl₂/CH₃OH від 100/0 до 95/5). Потрібна фракція була зібрана, та розчинник випарували, що дало 0,43г (21,7%) 4-[[6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-[[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]аміно]-4-піримідиніл]-аміно]бензонітрил (сполука №39; 104-114°C).

Приклад В3

Суміш HCl/діетиловий етер (1N, 2,77 мілілітрів) перемішувалася разом із розчином проміжної сполуки (33) (0,00277моль) у 1-метил-2-піролідиноні (4 мілілітри) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали протягом 5 хвилин. Потім додали 4-амінобензонітрил (0,0061моль), та реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Тоді реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури і розведена етилацетатом (10 мілілітрів). Органічний прошарок був промитий NaOH (1N, двічі по 100 мілілітрів), H₂O (двічі по 100 мілілітрів), насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мілілітрів), відповідно висушений, відфільтрований, та фільтрат випарували. Неочищений продукт був очищений за допомогою флеш-хроматографії (розчинник для елювання: 2,5-7,5% CH₃OH, що містить 10% NH₄OH у CH₂Cl₂). Потрібні фракції були зібрані та розчинник випарували. Залишок був висушений, що дало 0,160г (12,0%) 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[[2-(1-піролідиніл)-етил]аміно-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (сполука 13,

температура плавлення 80-85°C).

Приклад B4

Розчин проміжної сполуки (14) (0,005моль) у CH_2Cl_2 (150 мілілітрів) швидко перемішувався й був охолоджений до 0 °C в атмосфері азоту. Трибромід бору (0,015моль) був уведений у реакційну суміш за допомогою шприцу. Реакційна суміш швидко перемішувалася протягом двох годин. Реакційна суміш була повторно охолоджена до 0°C та розбавлена NaOH (водний розчин 1N, 25 мілілітрів). Із двофазної частково охолодженої суміші випав осад, що був відфільтрований та висушений, що дало 2,5г (91%) 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-(гідроксиаміно)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил дигідробромід пентагідрат (сполука 15, температура плавлення 240-244°C).

Приклад B5

1,1-Диметокси-N,N-диметилметанамін (0,152моль) додали до 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,0008моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб та потім сконцентрували. Сирий продукт був очищений за допомогою флеш-хроматографії із використанням силікагелю як носія (розчинник для елюювання: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Потрібна фракція була зібрана, та розчинник випарували. Залишок, що одержали при цьому, був оброблений гексаном, що дало 0,15г (42%) N'-[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідиніл]-N,N-диметилметанамідамід (сполука 26; температура плавлення 175-180°C).

Приклад B6

Піперидин (0,12 мілілітрів) був доданий до суміші проміжної сполуки (13) (0,00047моль) у тетрагідрофурані (20 мілілітрів). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додали ще піперидину (0,14 мілілітрів). Реакційна суміш перемішувалася протягом ще 2 годин. Розчинник випарували, а залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії із використанням силікагелю як носія (розчинник для градієнтного елюювання: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). Потрібні фракції були зібрані, та розчинник випарували, що дало 0,05г (21,5%) N-[6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]-1-піперидинацетамід (сполука 25; температура плавлення 175-180°C).

Приклад B7

Піридин (0,014моль) був доданий до суміші 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,0013моль) у CH_2Cl_2 . Розчин октанолхлориду (1,5 еквіваленту) у CH_2Cl_2 (0,5 мілілітрів) був доданий, по краплинах. Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі на протязі 2 годин. До реакційної суміші додали ще октанолхлориду (3,5 еквіваленту) у CH_2Cl_2 по краплинах. Реакційна суміш перемішувалася, потім розчинник випарували. Залишок обробили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, та суміш була екстрагована CH_2Cl_2 . Відділені органічні прошарки були висушені, відфільтровані, та розчинник випарували, що дало неочищений продукт. Залишок перекристалізували із суміші хлороформу та гексану, що дало 0,443г (68,6%) N-[6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]октанамід (сполука 17; температура плавлення 135-137°C).

Приклад B8

а) Суміш проміжної сполуки 49 (0,082моль) і 5,4N HCl у 2-пропанолі (0,086моль) (300 мілілітрів) перемішувалася у воді і нагрівалася до 40-45°C більш, ніж 30 хвилин. 4-Амінобензонітрил (0,242моль) був доданий у 40-45 °C. Реакційна суміш перемішувалася та нагрівалася із оберненим холодильником протягом 4,5 годин, потім охолоджувалася до кімнатної температури. Суміш підлужували додаванням порціями NaHCO_3 . Ця суміш була екстрагована етилацетатом. Органічний прошарок був відділений, промитий насиченим водним розчином хлориду натрію, висушений, відфільтрований, та розчинник випарували. Ця фракція перемішувалася в етиловому спирті р.а. (100 мілілітрів) та була відфільтрована, промита етиловим спиртом (50 мілілітрів), потім висушена, що дало 23,1г (86%) 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (сполука 52).

б) Суміш 4-[(4-хлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (0,021моль) та HCl у 2-пропанолі (0,0095моль) (30 мілілітрів) перемішувалася у воді протягом однієї години при 45°C. 4-Аміно-3,5-диметилбензонітрил (0,025моль) був доданий, та суміш реакцій перемішувалася та нагрівалася із оберненим холодильником на протязі всієї ночі. Суміш була охолоджена до кімнатної температури, потім нейтралізована NaHCO_3 . Ця суміш була екстрагована етилацетатом. Відділений органічний прошарок був промитий насиченим водним розчином хлориду натрію, висушений, відфільтрований та розчинник випарували. Залишок перекристалізували із CH_3CN , відфільтрували та висушили. Залишок перемішували у киплячому CH_2Cl_2 (20 мілілітрів), потім відфільтрували та висушили. Залишок перекристалізували із метилізобутилкетону, відфільтрували та висушили, що дало 0,3г 4-[[2-[(ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил (сполука 69).

Приклад B9

а) 4-[(4-Хлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрил (0,003моль), 2,6-дибромо-4-метилбензоламін (0,006моль) та 1M HCl у діетиловому етері (4,5 мілілітрів) у 1,4-діоксані (10 мілілітрів) були об'єднані в ємності та реакційну суміш нагрівали в атмосфері аргону, поки увесь діетиловий етер не випарувався. Ємність була герметизована та нагрівалася при 170°C на протязі 2,5 годин. До реакційної суміші додали силікагель та розчинник випарували. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії із використанням силікагелю як носія (розчинник для градієнтного елюювання: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 100:0:0 до 99:0,9:0,1). Потрібні фракції були зібрані, та розчинник випарували. Залишок перекристалізували із ацетонітрилу, відфільтрували та висушили, що дало 0,22г (15,9%) 4-[[4-[(2,6-дибромо-4-метилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 61).

б) 4-[[4-[(4-Хлоро-5-метил-2-піримідиніл)аміно]бензонітрил (0,01541моль), 4-аміно-3,5-диметилбензонітрил (0,00219моль), 1-метил-2-піролідіон (4 мілілітри), 1,4-діоксан (15 мілілітрів) та діізопропілетиламін (0,0154моль) були змішані в колбі в тоці аргону і нагрівалися при 160-230°C протягом 16 годин. До реакційної суміші були додані CH_2Cl_2 та 1N NaOH, та суміш перемішувалася на протязі 1 години та потім її відфільтрували, що дало тверду речовину брунатного кольору (*). CH_2Cl_2 фільтрат був відділений, та його випарували, після цього він був очищений за допомогою колонкової флеш-

хроматографії (розчинник для градієнтного елюювання: 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Потрібні фракції були об'єднані, розчинник випарували, та залишок перемішували у CH_2Cl_2 . Твердий осад був відфільтрований, об'єднаний із твердою речовиною брунатного кольору (*) та перекристалізований із CH_3CN . Осад був відфільтрований та висушений що дало 1,57г (29%) 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-5-метил-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил (сполука 89).

с) 2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл трифторметансульфонат (0,0022моль) та 2,6-дихлоро-4-(трифторометил)бензоламін (0,0044моль) були змішані у 1,4-діоксані (2,5 мілілітрів) та нагрівалися у герметизованій ємності в атмосфері аргону при 170°C протягом 40 годин. Реакційній суміші дозволили охолотитися до кімнатної температури. До реакційної суміші додали силікагель, та розчинник випарували. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії із використанням силікагелю як носія (розчинник для градієнтного елюювання: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 100:0:0 до 97:2.7:0.3). Потрібні фракції були зібрані та розчинник випарували. Залишок був перекристалізований із CH_3CN , відфільтрований та висушений, що дало 0,086г (9,2%) 4-[[4-[[2,6-дихлоро-4-(трифторометил)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (сполука 66).

Приклад В10

До суспензії гідриду натрію (0,006моль) у 1,4-діоксані (30 мілілітрів) додали 2,4,6-триметилфенол (0,006моль). Реакційна суміш перемішувалася протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, при цьому утворився прозорий розчин. До реакційної суміші додали 4-[(4-хлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрил (0,004моль), та реакційна суміш нагрівалася із оберненим холодильником в атмосфері аргону протягом 15 годин. Реакційній суміші дозволили охолотитися до кімнатної температури, до неї додали 0.5 мілілітрів води, а потім додали 4г силікагелю, та розчинник випарували. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії із використанням силікагелю як носія (розчинник для градієнтного елюювання: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 100:0 до 97:3). Чисті фракції були зібрані, та розчинник випарували, що дало 1,18г (89,4%) 4-[[4-(2,4,6-триметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (сполука 58).

Приклад В11

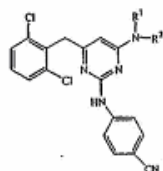
Сполука (52) (0,0015моль) розмішувався в киплячому етиловому спирті (8 мілілітрів). До реакційної суміші додали 6М HCl у 2-пропанолі (0,0015моль), і солі дозволили викристалізовуватися на протязі всієї ночі при кімнатній температурі. Осад був відфільтрований, промитий 2-пропанолом та висушений, що дало 0,47г (86%) 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]-бензонітрила гідрохлорид (1:1) (сполука 53).

Приклад В12

Суміш проміжної сполуки (52) (0,00303моль) та $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,00911моль) у CH_3OH (30 мілілітрів) та вода (10 мілілітрів) перемішувалася та нагрівалася із оберненим холодильником протягом 4 діб. Реакційна суміш була охолоджена. Осад відфільтровують та очищують колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюент - градієнт $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 100/0 до 95/5). Бажані фракції збирають та випаровують розчинник, що дало 0,586г (56%) 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензамід (сполука 100). Фільтрат (*) очищують ВЕРХ з оберненою фазою (елюент -- градієнт ((0,5% ацетат амонію в H_2O)/ CH_3CN 90/10)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0 хвилин) 75/25/0, (44 хвилин) 0/50/50, (57 хвилин) 0/0/100, (61,1-70 хвилин) 75/25/0). Три бажані фракції збирають та розчинник випаровують, що дало 0,18г 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензамід, N3-оксид (сполука 106) та 0,030г 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензамід, N1-оксид (сполука 107).

В таблицях 3,4, 5 і 6 наведені характеристики сполук формули (I), що отримуються відповідно до одного з вищенаведених прикладів.

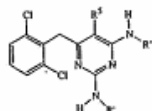
Таблиця 3



№ Сполуки	№ Прикладу	NR¹R²	Фізичні характеристики (T _{пл} в °C)
1	B2	-NH-(CH₂)₄-OH	161-163 °C
2	B2	-NH-(CH₂)₄-OH	207-210 °C
3	B2	-NH-(CH₂)₄-OH	152-154 °C
4	B2	-NH-CH₂-CHOH-C₆H₅	158-165 °C
5	B2		48-56 °C
6	B2	-NH-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OH	162-175 °C; HCl (1:1)
7	B2	-NH-(CH₂)₂-O-CH(CH₃)₂	181-182 °C; HCl (1:1)
8	B2	-NH-(CH₂)₂-(3-OCH₃-C₆H₄)	72-80 °C
9	B2	-NH-CH₂-CHOH-CH₂OH	189-192 °C
10	B2	-NH-(CH₂)₂-(4-OCH₃-C₆H₄)	72-80 °C
11	B2	-NH-O-CH₂-C₆H₅	-
12	B2	-NH-CH₂-C₆H₅	-
13	B3	-NH-(CH₂)₂-(1-піролідиніл)	80-85 °C
14	B2	-NH-(CH₂)₂-(2-тієніл)	-
15	B4	-NH-OH	240-244 °C
16	B2	-NH-(CH₂)₂-(2-піридиніл)	75-80 °C
17	B7	-NH-CO-C₆H₁₅	135-137 °C
18	B7	-NH-CO-C₁₁H₂₃	130-135 °C
19	B2	-NH-(CH₂)₂-CN	255 °C; HCl (1:1)
20	B7	-NH-CO-O-C₆H₅	>200 °C
21	B7	-NH-CO-CH₃	128-130 °C
22	B7	-NH-CO-C₃H₇	>200 °C
23	B1	-NH₂	94-97 °C
24	B1	-NH-CH₃	178-180 °C
25	B6	-NH-CO-CH₂-(1-піперидиніл)	175-180 °C

№ Сполуки	№ Прикладу	NR¹R²	Фізичні характеристики (T _{пл} в °C)
26	B5	-N=CH-N(CH₃)₂	175-180 °C

Таблиця 4



№ Сп.	№ Пр.	R¹	R²	R³	Фізичні характеристики (T _{пл} в °C)
27	B1	4-Br-C₆H₄	H	H	-
28	B1	H	4-Br-C₆H₄	H	-
29	B1	4-Cl-C₆H₄	H	H	-
30	B1	H	4-Cl-C₆H₄	H	-
31	B1	H	(3-Br-6- піридиніл)	H	-
32	B1	(3-Br-6- піридиніл)	H	H	-
33	B1	4-F-C₆H₄	H	H	77-80 °C
34	B1	H	4-F-C₆H₄	H	>200 °C
35	B1	4-CH₃-C₆H₄	H	H	76-79 °C
36	B1	H	4-CH₃-C₆H₄	H	183-186 °C
37	B1	C₆H₅	H	H	85-90 °C
38	B1	H	C₆H₅	H	182-187 °C
39	B2		4-CN-C₆H₄	H	104-114 °C
40	B2	(CH₂)₂-OH	4-CN-C₆H₄	H	247-250 °C; HCl(1:1)
41	B1	CH₃	4-CN-C₆H₄	H	>200 °C

№ Сп.	№ Пр.	R'	R''	R ⁵	Фізичні характеристики (Т _{пл} в °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

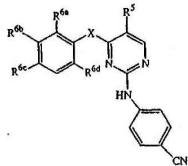
Таблиця 5



№ Сп.	№ Пр.	R'	R''	R'''	R ²	Фізичні хар.
50	B1	NH ₂	4-CN-C ₆ H ₄	O-(2,6-ди-Cl-C ₆ H ₃)	H	>200 °C
51	B1	CH ₂ -(2,6-ди-Cl-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-три-CH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	165-168 °C
91		NH-(3-OH-4-CN-C ₆ H ₃)	2,4,6-три-CH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
92	B12	NH-(2,6-ди-Cl-C ₆ H ₃)	2,6-ди-Cl-C ₆ H ₃	H	H	164-166 °C
93	B9a	NH-(2,4,6-три-CH 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-три-CH ₃ -C ₆ H ₂	NH ₂	H	263-264 °C
95	B1	NH ₂	2,4,6-три-CH 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-три-CH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	

№ Сп.	№ Пр.	R'	R''	R'''	R ²	Фізичні хар.
97	B8a	NH-(2,4-ди-F-C ₆ H ₃)	C ₆ H ₂ 2,4,6-три-CH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
98	B8a		C ₆ H ₂ 2,4,6-три-CH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
99	B9a	NH-(2,4,6-три-CH ₃ -C ₆ H ₂)	4-CN-C ₆ H ₄	H	CH ₃	200-201 °C
100	B11		2,4,6-три-CH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
101	B8a		2,4,6-три-CH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
102	B8a		2,4,6-три-CH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	
103	B1		H	-CH ₂ -(2,6-ди-Cl-C ₆ H ₃)	CH ₃	>200 °C
104		NH-(4-CN-C ₆ H ₄)	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	H	
105		NH-(2,4,6-три-CH ₃ -C ₆ H ₂)	2,4,6-три-CH ₃ -C ₆ H ₂	H	H	

Таблиця 6



№ Сп.	№ Пр.	X	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}	Фізичні хар.
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	BH	NH	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	HBr(1:1)
55	B11	NH	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	L-тарtrat
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
60i	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
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	NH	H	CH ₃	H	CN	CH ₃	225-230 °C
або								
B9a								
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	Трифторацетат (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) трифторацетат (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

С. Фармакологічні приклади

Приклад С1

Для оцінки анти-ВІЛ-агентів був використаний швидкий, чутливий та автоматизований тест *in vitro*. Серія клітин Т4, перетворена ВІЛ-1, як було раніше показано (Koynagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) є дуже чутливими та легко вразливими для ВІЛ-інфекції, є клітинами-мішенями. Інгібування ВІЛ-індукованого цитопатичного ефекту було використано як контрольну точку. Життєздатність обидвох типів ВІЛ-інфікованих та модельно-інфікованих клітин досліджувалась спектрофотометрично шляхом відновлення *in situ* 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій броміду (МТТ). 50% цитотоксична концентрація (CC₅₀ в μ M) визначалася як концентрація сполуки, що зменшувала поглинання контрольного зразка модельно-інфікованих клітин на 50%. Процент захисту сполукою для ВІЛ-інфікованих клітин визначався за наступною формулою:

$$\frac{(OD_T)_{ВІЛ} - (OD_C)_{ВІЛ}}{(OD_C)_{МОДЕЛЬН} - (OD_C)_{ВІЛ}}$$

виражений у процентах, де (CD_T)_{ВІЛ} - оптична густина, що вимірювалася з даною концентрацією тестової сполуки в ВІЛ-інфікованих клітинах; (CD_C)_{ВІЛ} - оптична густина, що вимірювалася в контрольних необроблених ВІЛ-інфікованих клітинах; (OD_C)_{МОДЕЛЬН} - оптична густина, що вимірювалася в контрольних необроблених модельно-інфікованих клітинах; всі оптичні густини вимірювались при 540нм. Доза, при якій досягалася 50% захист відповідно вищенаведеної формулі, була визначена як 50% концентрація інгібування (IC₅₀ в μ M). Відношення CC₅₀ до IC₅₀ складає індекс селективності (SI). Показано, що сполуки формули (I) ефективно інгібують ВІЛ-1. Відповідні значення CC₅₀, IC₅₀ та SI наведені у таблиці 7.

Таблиця 7

№ Сп.	IC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)	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 ¹	0,003	9,0	2857
16	0,389	41,2	105
17	0,167	9,1	54
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
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
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. Приклади композицій

Наступні композиції ілюструють типові фармацевтичні композиції відповідно до винаходу, що придатні для систематичного призначення тваринам та людям. "Активний компонент" далі використовується для позначення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної адитивної солі.

Приклад D.1: таблетки, покриті плівкою

Отримання серцевини таблетки

Суміш 100г активного компоненту, 570г лактози та 200г крохмалю було добре перемішано та після цього зволожено розчином 5г додецилсульфату натрію та 10г полівінілпіролідону приблизно в 200мл води. Вологу суміш просіяли, висушили та просіяли знову. Після цього додали 100г мікрокристалічної целюлози та 15г гідрованої рослинної олії. Уся суміш перемішувалася та пресувалася у таблетки, отримано 10000 таблеток, кожна з яких містить 10мг активного компоненту.

Покриття

До розчину 10г метилцелюлози в 75мл денатурованого етанолу додали розчин 5г етилцелюлози в 150мл дихлорметану. Після цього додали 75мл дихлорметану та 2,5мл 1,2,3-пропантріолу. Розплавляли 10г поліетиленгліколю та розчинили в 75мл дихлорметану. Утворений розчин додали до попереднього, після цього додали 2,5г октадеканоату магнію, 5г полівінілпіролідону та 30мл концентрованої суспензії барвника та уся суміш була гомогенізована. Серцевини таблеток була покрита отриманою сумішшю в спеціальному апараті.