



УКРАЇНА

(19) UA (11) 74797 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 9/14
A61K 31/505
A61K 31/53

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

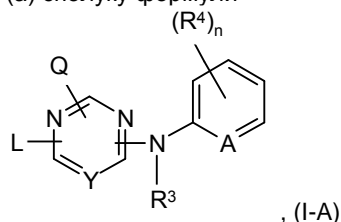
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНТИВІРУСНА КОМПОЗИЦІЯ

1

(21) 2002043289
(22) 31.08.2000
(24) 15.02.2006
(86) PCT/EP00/08522, 31.08.2000
(31) 99203128.6
(32) 24.09.1999
(33) EP
(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.
(72) Веррек Гірт, ВЕ, Баерт Ливен, ВЕ
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., ВЕ
(56) EP 0 872 233 A 21.10.1998
EP 0 834 507 A 08.04.1998
EP 0 270 111 A 08.06.1988
EP 0 945 443 A 29.09.1999
EP 0 945 447 A 29.09.1999
(57) 1. Частина, що являє собою тверду дисперсію, яка містить
(а) сполуку формули



її N-оксид, фармацевтично прийнятну адитивну сіль або стереохімічно ізомерну форму, де
Y є CR⁵ або N;
A є CH, CR⁴ або N;
n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
Q є -NR¹R² або, коли Y є CR⁵, Q також може бути воднем;
кожен з R¹ та R² є незалежно вибраним із водню, гідрокси, C₁₋₁₂-алкілу, C₁₋₁₂-алкілоксигрупи, C₁₋₁₂-алкілкарбонілу, C₁₋₁₂-алкілоксикарбонілу, арилу, аміногрупи, моно- або ді(C₁₋₁₂-алкіл)аміногрупи, моно- або ді(C₁₋₁₂-алкіл)амінокарбонілу, де кожна із вищезазначених C₁₋₁₂-алкільних груп може бути, необов'язково і окремо, заміщеною одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із гідроксигрупи, C₁₋₆-алкілоксигрупи, гідроксис₁₋₆-алкілоксигрупи, карбоксилу, C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, ціаногрупи, аміногрупи, іміногрупи, амінокарбонілу, амінокарбоніламіногрупи,

2

моно- або ді(C₁₋₆-алкіл)аміногрупи, арилу та Het; або
R¹ та R² узяті разом можуть утворювати піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азидо або моно- або ді(C₁₋₁₂-алкіл)аміноC₁₋₄-алкіліден;
R³ є воднем, арилом, C₁₋₆-алкілкарбонілом, C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілоксикарбонілом, C₁₋₆-алкілом, заміщеним C₁₋₆-алкілоксикарбонілом; та кожен R⁴ незалежно є гідрокси, галогрупою, C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілоксигрупою, ціаногрупою, амінокарбонілом, нітрогрупою, аміногрупою, тригалометиллом, тригалометиллоксигрупою, або, коли Y є CR⁵, R⁴ також може бути C₁₋₆-алкілом, заміщеним ціаногрупою або амінокарбонілом;
R⁵ є воднем або C₁₋₄-алкілом;
L є -X¹-R⁶ або -X¹-Alk-R⁷, де кожен з R⁶ та R⁷ незалежно є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогрупи, гідроксигрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілоксигрупи, C₁₋₆-алкілкарбонілу, C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, формілу, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи та трифторометилу; або, коли Y є CR⁵, R⁶ та R⁷ також можуть бути вибраними із фенілу, заміщеного одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із амінокарбонілу, тригалометиллоксигрупи та тригалометилу; або, коли Y є N, тоді R⁶ та R⁷ також можуть бути вибраними із інданілу або індолілу, кожен зазначений інданіл або індоліл може бути заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогрупи, гідроксигрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілоксигрупи, C₁₋₆-алкілкарбонілу, C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, формілу, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи та трифторометилу; кожен з X¹ та X² є незалежно -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- або -S(=O)₂-;
Alk є C₁₋₄-алканділом; або коли Y є CR⁵, L також може бути вибраним із C₁₋₁₀-алкілу, C₃₋₁₀-алкенілу, C₃₋₁₀-алкінілу, C₃₋₇-циклоалкілу або C₁₋₁₀-алкілу, заміщеного одним або двома замісниками, що незалежно вибрані із C₃₋₇-циклоалкілу, інданілу, індолілу та фенілу, де зазначений феніл, інданіл та індоліл можуть бути заміщені одним, двома, трьома, чотирма або, де

(13) C2

(11) 74797

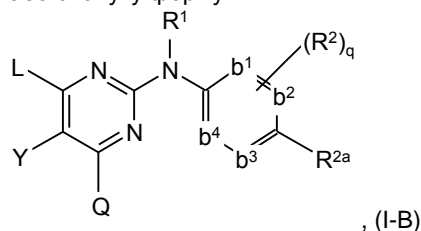
(19) UA

можливо, п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогрупи, гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонілу, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, формілу, нітрогрупи, аміногрупи, тригалометилу, тригалометилоксигрупи та C_{1-6} -алкілкарбонілу;

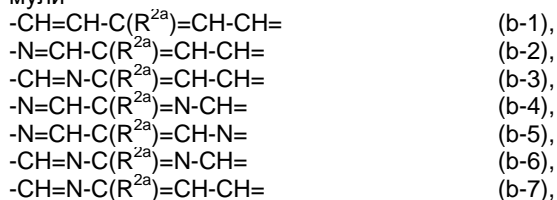
арил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із гало, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілокси, ціаногрупи, нітрогрупи та трифторометилу;

Het є аліфатичним або ароматичним гетероциклічним радикалом; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал є вибраним із піролідінілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожен із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, необов'язково, оксогрупою; та зазначений ароматичний гетероциклічний радикал є вибраним із піролілу, фуранілу, тієнілу, піридили, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожен із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, необов'язково, гідроксигрупою;

або сполуку формули



її N-оксид, фармацевтично прийнятну адитивну сіль, четвертинний амін та стереохімічно ізомерну форму, де $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^4=$ є бівалентним радикалом формули



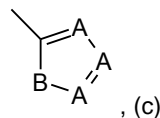
q дорівнює 0, 1, 2; або, де це можливо, q дорівнює 3 або 4;

R^1 є воднем, арилом, формілом, C_{1-6} -алкілкарбонілом, C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкілоксикарбонілом, C_{1-6} -алкілом, заміщеним формілом, C_{1-6} -алкілкарбонілом, C_{1-6} -алкілоксикарбонілом;

R^{2a} є ціаногрупою, амінокарбонілом, моно- або ді(метил)амінокарбонілом, C_{1-6} -алкілом, заміщеним ціаногрупою, амінокарбонілом або моно- чи ді(метил)амінокарбонілом, C_{2-6} -алкенілом, заміщеним ціаногрупою, або C_{2-6} -алкінілом, заміщеним ціаногрупою;

кожний R^2 незалежно є гідроксигрупою, гало, C_{1-6} -алкілом, заміщеним, необов'язково, ціаногрупою або $-C(=O)R^6$, C_{3-7} -циклоалкілом, C_{2-6} -алкенілом, заміщеним, необов'язково, одним або більшою кількістю атомів галогену або ціаногрупою, C_{2-6} -алкінілом, заміщеним, необов'язково, одним або більшою кількістю атомів галогену або ціаногрупою,

пою, C_{1-6} -алкілоксигрупою, C_{1-6} -алкілоксикарбонілом, карбоксиллом, ціаногрупою, нітрогрупою, аміногрупою, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміногрупою, полігалометиллом, полігалометиллокси групою, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або радикалом формули



де кожна A незалежно є N, CH або CR^6 ; B є NH, O, S або NR^6 ;

p дорівнює 1 або 2; та

R^6 є метилом, аміногрупою, моно- або диметиламіногрупою або полігалометиллом;

L є C_{1-10} -алкілом, C_{2-10} -алкенілом, C_{2-10} -алкінілом, C_{3-7} -циклоалкілом, завдяки чому кожна із зазначених аліфатичних груп може бути заміщена одним або двома замісниками, що незалежно вибрані із

- C_{3-7} -циклоалкілу,

- індолілу або ізоіндолілу, кожен заміщений, необов'язково, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із гало, C_{1-6} -алкілу, гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонілу, нітрогрупи, аміногрупи, полігалометилу, полігалометиллокси та C_{1-6} -алкілкарбонілу,

- фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, необов'язково, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із замісників, що визначені для R^2 ; або

L є $-X-R^3$, де

R^3 є фенілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом або піридазинілом, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, необов'язково, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із замісників, що визначені для R^2 ; та

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

Q є воднем, C_{1-6} -алкілом, гало, полігало, C_{1-6} -алкілом або $-NR^4R^5$; та

кожен з R^4 та R^5 незалежно вибраний із водню, гідрокси, C_{1-12} -алкілу, C_{1-12} -алкілоксигрупи, C_{1-12} -алкілкарбонілу, C_{1-12} -алкілоксикарбонілу, арилу, аміногрупи, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)аміногрупи, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)амінокарбонілу, де кожна із вищезазначених C_{1-12} -алкільних груп може бути, необов'язково та окремо, заміщена одним або двома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілоксигрупи, гідрокси, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, карбоксилу, C_{1-6} -алкілоксикарбонілу, ціаногрупи, аміногрупи, іміногрупи, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміногрупи, полігалометилу, полігалометиллоксигрупи, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, арилу та Het; або

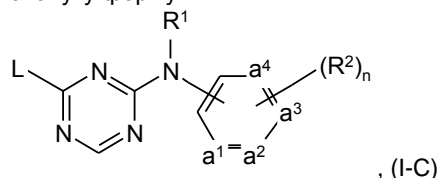
R^4 та R^5 узяті разом можуть утворювати піролідініл, піперидиніл, морфолініл, азидо або моно- або ді(C_{1-12} -алкіл)аміно, C_{1-4} -алкіліден;

Y є гідроксигрупою, галогрупою, C₃₋₇-циклоалкілом, C₂₋₆-алкенілом, заміщеним, необов'язково, одним або більшою кількістю атомів галогену, C₂₋₆-алкінілом, заміщеним, необов'язково, одним або більшою кількістю атомів галогену, C₁₋₆-алкілом, заміщеним ціаногрупою або -C(=O)R⁶, C₁₋₆-алкілоксигрупою, C₁₋₆-алкілоксикарбонілом, карбоксилем, ціаногрупою, нітрогрупою, аміногрупою, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміногрупою, полігалометилем, полігалометилоси групою, полігалометилтіо, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ або арилом; арил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із гало, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, C₁₋₆-алкілоксигрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, полігалоC₁₋₆-алкілу та полігалоC₁₋₆-алкілоксигрупи;

Net є аліфатичним або ароматичним гетероциклічним радикалом; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал вибраний із піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожен із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, необов'язково, оксогрупою; та зазначений ароматичний гетероциклічний радикал вибраний із піролілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожен із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, необов'язково, гідроксигрупою;

або

сполуку формули



її N-оксид, фармацевтично прийнятну адитивну сіль, четвертинний амін та стереохімічно ізомерну форму, де -a¹=a²-a³=a⁴- є бівалентним радикалом формули

-CH=CH-CH=CH- (a-1),

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

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

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

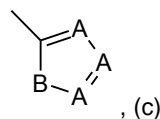
-N=N-CH=CH- (a-5),

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і у випадку, коли -a¹=a²-a³=a⁴- є (a-1), тоді n може також дорівнювати 5;

R¹ є воднем, арилом, формілом, C₁₋₆-алкілкарбонілом, C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілоксикарбонілом, C₁₋₆-алкілом, заміщеним формілом, C₁₋₆-алкілкарбонілом, C₁₋₆-алкілоксикарбонілом; та

кожен R² незалежно є гідроксигрупою, галогрупою, C₁₋₆-алкілом, заміщеним, необов'язково, ціаногрупою або -C(=O)R⁴, C₃₋₇-циклоалкілом, C₂₋₆-алкенілом, заміщеним, необов'язково, одним або більшою кількістю атомів галогену або ціаногрупою, C₂₋₆-алкінілом, заміщеним, необов'язково, одним або більшою кількістю атомів галогену або ціаногрупою, C₁₋₆-алкілоксигрупою, C₁₋₆-алкілоксикарбонілом, карбоксилем, ціаногрупою, нітрогрупою, аміногрупою, моно- або ді(C₁₋

6алкіл)аміногрупою, полігалометилем, полігалометилоси групою, полігалометилтіо, -S(=O)_pR⁴, -NH-S(=O)_pR⁴, -C(=O)R⁴, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁴, -C(=NH)R⁴ або радикалом формули



де кожна A незалежно є N, CH або CR⁴;

B є NH, O, S або NR⁴;

p дорівнює 1 або 2; та

R⁴ є метилом, аміногрупою, моно- або диметиламіногрупою або полігалометилем;

L є C₁₋₁₀-алкілом, C₂₋₁₀-алкенілом, C₂₋₁₀-алкінілом, C₃₋₇-циклоалкілом, завдяки чому кожна із зазначених аліфатичних груп може бути заміщена одним або двома замісниками, незалежно вибраними із

- C₃₋₇-циклоалкілу,

- індолілу або ізоіндолілу, кожен заміщений, необов'язково, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогрупи, C₁₋₆-алкілу, гідроксигрупи, C₁₋₆-алкілоксигрупи, ціаногрупи, амінокарбонілу, нітрогрупи, аміногрупи, полігалометилу, полігалометилосигрупи та C₁₋₆-алкілкарбонілу,

- фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, необов'язково, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із замісників, що визначені у R²; або

L є -X-R³, де

R³ є фенілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом або піридазинілом, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, необов'язково, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із замісників, що визначені у R²; та

X є -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- або -S(=O)₂-;

арил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогрупи, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, C₁₋₆-алкілоксигрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, полігалоC₁₋₆-алкілу та полігалоC₁₋₆-алкілоксигрупи;

за умови, що сполуки, де

- L є C₁₋₃-алкілом; R¹ є вибраним із водню, етилу та метилу; -a¹=a²-a³=a⁴- є бівалентним радикалом формули (a-1); n дорівнює 0 або 1, та R² є вибраний із фтору, хлору, метилу, трифторометилу, етилокси групи та нітрогрупи; або

- L є -X-R³, X є -NH-; R¹ є воднем; -a¹=a²-a³=a⁴- є бівалентним радикалом формули (a-1); n дорівнює 0 або 1, та R² є вибраним із хлору, метилу, метилокси, ціаногрупи, аміногрупи та нітрогрупи, та R³ є фенілом, заміщеним, необов'язково, одним замісником вибраним із хлору, метилу, метилоксигрупи, ціаногрупи, аміногрупи та нітрогрупи; та сполуки

- N,N'-дипіридиніл(1,3,5)триазин-2,4-діамін;

-(4-хлорофеніл)(4-(1-(4-

ізобутилфеніл)етил)(1,3,5)триазин-2-іл)амін,

не включені;

та

(b) один або більшу кількість фармацевтично прийнятних водорозчинних полімерів.

2. Частинка за п.1, яка містить сполуку формули (1-A), визначену у п.1.

3. Частинка за п.2, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (1-A) є сполукою, у якій Y є CR⁵ або N; A є CH, CR⁴ або N; n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; Q є -NR¹R², кожен з R¹ та R² є незалежно вибраним із водню, гідроксигрупи, C₁₋₁₂-алкілу, C₁₋₁₂-алкілоксигрупи, C₁₋₁₂-алкілкарбонілу, арилу, аміногрупи, моно- або ді(C₁₋₁₂-алкіл)аміногрупи, моно- або ді(C₁₋₁₂-алкіл)амінокарбонілу, де кожна із вищезазначених C₁₋₁₂-алкільних груп може бути, необов'язково, і окремо заміщеною одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із гідроксигрупи, C₁₋₆-алкілоксигрупи, гідроксіC₁₋₆-алкілоксигрупи, карбоксилу, C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, ціаногрупи, аміногрупи, іміногрупи, амінокарбонілу, амінокарбоніламіногрупи, моно- або ді(C₁₋₆-алкіл)аміногрупи, арилу та Het; або R¹ та R² узяті разом можуть утворювати піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азидо або моно- або ді(C₁₋₁₂алкіл)аміноC₁₋₄-алкіліден; R³ є воднем, арилом, C₁₋₆-алкілкарбонілом, C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілоксикарбонілом, C₁₋₆-алкілом, заміщеним C₁₋₆-алкілоксикарбонілом; кожен R⁴ незалежно є гідрокси, галогрупою, C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілоксигрупою, ціаногрупою, амінокарбонілом, нітрогрупою, аміногрупою, тригалометилом, тригалометилоксигрупою; R⁵ є воднем або C₁₋₄-алкілом; L є -X¹-R⁶ або -X²-Alk-R⁷, де кожен з R⁶ та R⁷ незалежно є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогрупи, гідроксигрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілоксигрупи, C₁₋₆-алкілкарбонілу, C₁₋₆-алкілоксикарбонілу, формілу, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи та трифторометилу, кожен з X¹ та X² є незалежно -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- або -S(=O)₂-; та Alk є C₁₋₄-алканділом; арил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілоксигрупи, ціаногрупи, нітрогрупи та трифторометилу; Het є аліфатичним або ароматичним гетероциклічним радикалом; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал є вибраним із піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожен із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, необов'язково, оксогрупою; та зазначений ароматичний гетероциклічний радикал є вибраним із піролілу, фуранілу, тієнілу, піридили, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожен із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, необов'язково, гідроксигрупою.

4. Частинка за п.2, яка відрізняється тим, що сполука формули (1-A) є вибраною з:

4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-N2-(4-фторофеніл)-2,4-піримідиндіаміну;

4-[[4-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-6-[(4-гідроксибутил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[(3-гідроксипропіл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
N-2-[(4-ціанофеніл)аміно]-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідиніл]ацетаміду;
N-2-[(4-ціанофеніл)аміно]-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідиніл]бутанаміду;
4-[[2-аміно-6-(2,6-дихлорофенокси)-4-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[(2-гідрокси-2-фенілетил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[[2-(2-гідроксіетоксі)етил]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил моногідрохлориду;
4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-(гідроксіаміно)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2-ціаноетил)аміно]-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[[2-(1-піролідиніл)етил]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
N2-(4-бромфеніл)-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метил-2,4-піримідиндіаміну;
4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[2-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-(2,4,6-триметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)тіо]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,6-дибромо-4-(1-метилетил)феніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[[2,6-дихлоро-4-(трифторометил)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,4-дихлоро-6-метилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[2-[(ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрилу;
4-[[4-[(2,4-дибромо-6-фторофеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензолацетонітрилу;
4-[[4-метил(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,4,6-трихлорофеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)тіо]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;

4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[2-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-(2-бромо-4-хлоро-6-метилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-[(4-хлоро-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 3,5-дихлоро-4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-[[2,6-дихлоро-4-(трифторометокси)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-[(2,4-дибромо-3,6-дихлорофеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-[(2,6-дибромо-4-пропілфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензаміду;
 4-[[4-[(4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]окси]-3,5-диметилбензонітрилу;
 4-[[4-[(4-хлоро-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-5-метил-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрилу;
 4-[[4-[(4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-[(4-бромо-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[5-метил-4-[(2,4,6-триметилфеніл)тіо]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-[(2,6-дибромо-4-пропілфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензамід, N3-оксиду;
 N2-(4-хлорофеніл)-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіаміну;
 4-[[4-[[2,6-дибромо-4-(1-метилетил)феніл]аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-5-метил-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрилу;
 4-[[4-[(фенілметил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-(2,6-диметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2-хлоро-6-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-(гідроксіаміно)-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2-етил-6-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2,4,6-дихлорофеніл)тіо]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-(гідроксіаміно)-6-[(2,4,6-трихлорофеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;

4-[[4-аміно-6-(2,4,6-триметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-(гідроксіаміно)-6-(2,4,6-триметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2,4-дихлоро-6-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-[(2,4-дихлоро-6-метилфеніл)аміно]-6-(гідроксіаміно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-(гідроксіаміно)-6-(2,4,6-трихлорофенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил трифтороацетату (1:1);
 4-[[4-(4-ацетил-2,6-диметилфенокси)-6-аміно-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-(2,4,6-трибромофенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-(4-нітро-2,6-диметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-(2,6-дибромо-4-метилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-(4-форміл-2,6-диметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2,4-дихлорофеніл)тіо]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-[(5-ацетил-2,3-дигідро-7-метил-1H-інден-4-іл)окси]-6-аміно-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(4-бромо-2-хлоро-6-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2-хлоро-4,6-диметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дибромо-4-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2,4-дихлоро-6-(трифторометил)феніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[метил(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дибромо-4-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 4-[[4-аміно-6-[[2,6-дибромо-4-(1-метилетил)феніл]аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу;
 їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних адитивних солей та стереохімічно ізомерних форм.
 5. Частинка за п.2, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-A) є 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом; його N-оксидом, фармацевтично прийнятною адитивною сіллю та стереохімічно ізомерною формою.
 6. Частинка за п.1, яка містить сполуку формули (I-V), визначену у п.1.
 7. Частинка за п.6, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-B) є сполукою, у якій $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ є радикалом формули (b-1); q дорівнює 0; R^{2a} є ціаногрупою або $-C(=O)NH_2$; Y є ціаногрупою, $-C(=O)NH_2$ або галогеном; Q є воднем або NR^4R^5 , L є $-X-R^3$, де R^3 є заміщеним фенілом.
 8. Частинка за п.7, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-B) є сполукою, у якій R^{2a} є ціаногрупою, Y є галогеном, Q є NH_2 , L є $-X-R^3$, де X є NR¹, O або S, та R^3 є фенілом, заміщеним C₁₋₆-алкілом, галогеном або ціаногрупою.
 9. Частинка за будь-яким з пп.6-8, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-B) є сполукою,

у якій L є $-X-R^3$, де R^3 є 2,4,6-тризаміщеним фенілом, кожний замісник незалежно вибраний з хлоро, бромю, фторю, ціаногрупи або C_{1-4} -алкілу.

10. Частинка за будь-яким з пп.6, 7 або 9, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-B) є сполукою, у якій Y є хлоро або бромю та Q є воднем або аміногрупою.

11. Частинка за будь-яким з пп.6-10, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-B) є сполукою, у якій складова у 2-й позиції піримідинового кільця є 4-ціаноаніліногрупою.

12. Частинка за будь-яким з пп.6, 7 або 11, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-B) є сполукою, у якій складова у 2-й позиції піримідинового кільця є 4-ціаноаніліногрупою, L є $-X-R^3$, де R^3 є 2,4,6-тризаміщеним фенілом, Y є галогеном та Q є воднем або NH_2 .

13. Частинка за будь-яким з пп.6, 7, 9, 10, 11 або 12, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-B) є вибраною з:

4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[5-хлоро-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[5-бромю-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[5-бромю-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;
4-[[4-аміно-5-хлоро-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу; та
4-[[4-аміно-5-бромю-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу
їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних адитивних солей, четвертинних амінів та стереохімічно ізомерних форм.

14. Частинка за п.13, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-B) є 4-[[4-аміно-5-бромю-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом; його N-оксидом, фармацевтично прийнятною адитивною сіллю та стереохімічно ізомерною формою.

15. Частинка за п.13, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-B) є 4-[[4-аміно-5-бромю-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом.

16. Частинка за п.1, яка містить сполуку формули (I-C), визначену у п.1.

17. Частинка за п.16, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-C) є сполукою, у якій n дорівнює 1; $-a^1-a^2-a^3=a^4$ - є бівалентним радикалом формули (a-1); R^1 є воднем або алкілом; R^2 є ціаногрупою; амінокарбонілом; моно- або ди(метил)амінокарбонілом; C_{1-6} -алкілом, заміщеним ціаногрупою, амінокарбонілом або ди(метил)амінокарбонілом; L є $-X-R^3$, де R^3 є заміщеним фенілом.

18. Частинка за п.17, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-C) є сполукою, у якій L є $-X-R^3$,

де X є $-NR^1$ -, -O- або -S- та R^3 є фенілом, заміщеним C_{1-6} -алкілом, галогеном або ціаногрупою.

19. Частинка за п.18, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-C) є сполукою, у якій L є $-X-R^3$, де R^3 є дизаміщеною фенільною групою або тризаміщеною фенільною групою, кожний замісник незалежно вибраний з хлоро, бромю, фторю, ціаногрупи або C_{1-6} -алкілу.

20. Частинка за п.19, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-C) є 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилом; його N-оксидом, фармацевтично прийнятною адитивною сіллю та стереохімічно ізомерною формою.

21. Частинка за п.1, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I-A), (I-B) або (I-C) є 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом, 4-[[4-аміно-5-бромю-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом, 4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом, 4-[[5-хлоро-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом, 4-[[5-бромю-4-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом, 4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом, 4-[[5-бромю-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом, 4-[[4-аміно-5-хлоро-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом, 4-[[2-[(ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрилом або 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилом; їх N-оксидами, фармацевтично прийнятними адитивними солями та стереохімічно ізомерними формами.

22. Частинка за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що в ній водорозчинним полімером є полімер, уявна в'язкість якого при розчиненні 2% (вага/об'єм) у водному розчині при температурі 20°C складає 1-5000 мПа·с.

23. Частинка за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що в ній водорозчинний полімер є вибраним з групи, яка включає

- алкілцелюлозу,
- гідроксіалкілцелюлозу,
- гідроксіалкілалкілцелюлозу,
- карбоксіалкілцелюлозу,
- солі лужних металів карбоксіалкілцелюлози,
- карбоксіалкілалкілцелюлози,
- карбоксіалкілцелюлозні складні ефіри,
- крохмалі,
- пектини,
- хітинові похідні,
- ди-, оліго- або полісахариди,
- поліакрилові кислоти та їх солі,
- поліметакрилові кислоти, їх солі та складні ефіри,
- метакрилатні співполімери,
- полівініловий спирт,
- поліалкіленоксиди, такі як поліетиленоксид та поліпропіленоксид, та співполімери етиленоксиду та пропіленоксиду.

24. Частинка за п.23, яка **відрізняється** тим, що в ній водорозчинний полімер є вибраним з групи, яка включає метилцелюлозу; гідроксиметилцелюлозу; гідроксіетилцелюлозу; гідроксипропілцелюлозу; гідроксибутилцелюлозу; гідроксіетилметилцелюлозу; гідроксипропілметилцелюлозу; карбоксиметилцелюлозу; натрійкарбоксиметилцелюлозу; карбоксиметилетилцелюлозу; натрійкарбоксиметиламілопектин; хітозан; трегалозу; циклодекстрини або їх похідні; альгінову кислоту, її амонійні солі та солі лужних металів; карагени; галактоманани; трагакант; агар-агар; гуміарабік; гуарову смолу; ксантанову смолу; поліетиленоксид; поліпропіленоксид та співполімери етиленоксиду та пропіленоксиду.

25. Частинка за п.23, яка **відрізняється** тим, що в ній водорозчинний полімер є вибраним із Eudragit E® та гідроксипропілу метилцелюлози.

26. Частинка за пп.23 або 25, яка **відрізняється** тим, що в ній водорозчинний полімер є аміноалкілметакрилатним співполімером.

27. Частинка за будь-яким з пп.23-25, яка **відрізняється** тим, що в ній водорозчинний полімер є гідроксипропілметилцелюлозою.

28. Частинка за п.27, яка **відрізняється** тим, що гідроксипропілметилцелюлоза при розчиненні 2% (вага/об'єм) у водному розчині при температурі 20°C має уявну в'язкість від приблизно 1 до приблизно 100 мПа·с.

29. Частинка за п.28, яка **відрізняється** тим, що гідроксипропілметилцелюлоза при розчиненні 2% (вага/об'єм) у водному розчині при температурі 20°C має уявну в'язкість від приблизно 3 до приблизно 15 мПа·с.

30. Частинка за п.29, яка **відрізняється** тим, що гідроксипропілметилцелюлоза при розчиненні 2% (вага/об'єм) у водному розчині при температурі 20°C має уявну в'язкість приблизно 5 мПа·с.

31. Частинка за п.30, яка **відрізняється** тим, що в ній даний водорозчинний полімер є гідроксипропілметилцелюлозою HPMS 2910 5 мПа·с.

32. Частинка за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що в ній вагове відношення (а): (б) знаходиться у діапазоні від 1 : 1 до 1 : 899.

33. Частинка за п.32, яка **відрізняється** тим, що в ній вагове відношення (а) : (б) знаходиться у діапазоні від 1 : 1 до 1 : 100.

34. Частинка за п.33, яка **відрізняється** тим, що в ній вагове відношення (а) : (б) знаходиться у діапазоні від 1 : 1 до 1 : 5.

35. Частинка за п.31, яка **відрізняється** тим, що в ній вагове відношення (а) : (б) знаходиться у діапазоні від 1 : 1 до 1 : 3.

36. Частинка за п.31, яка **відрізняється** тим, що в ній вагове відношення (а) : (б) знаходиться у діапазоні від 1 : 3 до 1 : 5.

37. Частинка за п.35, яка **відрізняється** тим, що в ній вагове відношення (а) : (б) знаходиться у діапазоні від 1 : 1 до 1 : 1.5.

38. Частинка за п.35, яка **відрізняється** тим, що в ній вагове відношення (а) : (б) знаходиться у діапазоні від 1 : 1.5 до 1 : 3.

39. Частинка за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що в ній сполука формули (I-A), (I-B) або (I-C) є у некрystalічній фазі.

40. Частинка за будь-яким з пп.1-38, яка **відрізняється** тим, що в ній тверда дисперсія є у формі твердого розчину, який включає (а) та (б), або у формі дисперсії, де аморфна або мікрористалічна (а) або аморфний або мікрористалічний (б) дисперговані більш менш рівномірно у твердому розчині, який включає (а) та (б).

41. Частинка за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що має розмір менше за 1500 мкм.

42. Частинка за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що має розмір менше за 250 мкм.

43. Частинка за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що має розмір менше за 125 мкм.

44. Частинка за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що додатково містить один або більшу кількість фармацевтично прийнятних наповнювачів.

45. Тверда дисперсія, яка містить (а) сполуку формули (I-A), (I-B) або (I-C), визначену у будь-якому з пп.1-21; та (б) один або більшу кількість фармацевтично прийнятних водорозчинних полімерів.

46. Тверда дисперсія за п.45, яка **відрізняється** тим, що водорозчинний полімер є таким, як визначено у будь-якому з пп.22-31.

47. Тверда дисперсія за пп.45 або 46, яка **відрізняється** тим, що в ній вагове відношення компонентів (а): (б) є таким, як визначено у будь-якому з пп.32-38.

48. Тверда дисперсія за будь-яким з пп.45-47, яка **відрізняється** тим, що є у формі твердого розчину, який включає (а) та (б).

49. Тверда дисперсія за будь-яким з пп.45-47, яка **відрізняється** тим, що тверда дисперсія є у формі твердого розчину, який містить (а) та (б), або у формі дисперсії, де аморфна або мікрористалічна (а) або аморфний або мікрористалічний (б) дисперговані більш менш рівномірно у твердому розчині, який містить (а) та (б).

50. Лікарська форма, що містить терапевтично ефективну кількість частинок за будь-яким з пп.1-44.

51. Лікарська форма за п.50, яка **відрізняється** тим, що виготовлена у формі таблеток.

52. Лікарська форма за п.51 для швидкого вивільнення сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) при пероральному введенні, яка **відрізняється** тим, що в ній зазначені частинки гомогенно розподілені у суміші розріджувача та дезінтегратора.

53. Лікарська форма за будь-яким з пп.50-52, яка **відрізняється** тим, що має плівкове покриття, яке включає плівкоутворюючий полімер, пластифікатор та, необов'язково, пігмент.

54. Лікарська форма за п.52, яка **відрізняється** тим, що розріджувач є сумішшю лактози моногідрату та мікрористалічної целюлози (75:25), одержаною розпилювальним сушінням, та дезінтегратор є кросповідомом або кроскармелозою.

55. Лікарська форма за будь-яким з пп.50-54, яка **відрізняється** тим, що в ній вага зазначених частинок складає принаймні 40% від загальної ваги лікарської форми.

56. Лікарська форма за будь-яким з пп.50-55, яка **відрізняється** тим, що вміщує від 200 до 400 мг сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) на одиницю лікарської форми.

57. Лікарська форма за будь-яким з пп.50-55, яка **відрізняється** тим, що вміщує від 5 до 200 мг сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) на одиницю лікарської форми.

58. Спосіб одержання частинок за будь-яким з пп.1-44, що включає розпилювальне сушіння розчину компонентів (а) та (б).

59. Спосіб одержання частинок за будь-яким з пп.1-44, що включає змішування компонентів, екструзію зазначеної суміші при температурі у діапазоні 20-300°C, подрібнення екструдату та, необов'язково, просівання частинок.

60. Спосіб одержання частинок за будь-яким з пп.1-44, що включає розмелювання або подрібнення твердої дисперсії за будь-яким з пп.45-49.

61. Частинка за будь-яким з пп.1-44, яка **відрізняється** тим, що являє собою твердий розчин, який містить дві вагових частини сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) та три вагових частини гідроксипропілметилцелюлози HPMS 2910 5 мПа·с, одержаний шляхом змішування зазначених компонентів, екструдуючи суміші при температурі у діапазоні 20-300°C, подрібнення екструдату та, необов'язково, просівання отриманих у такий спосіб частинок.

62. Спосіб одержання твердої дисперсії за будь-яким з пп.45-49, що включає

(а) розпилювальне сушіння розчину компонентів (а) та (б);

(б) приготування розчину компонентів (а) та (б), виливання зазначеного розчину на велику поверхню для утворення тонкої плівки, та випаровування з неї розчинника;

або

(с) екструдуючи із розплаву компонентів (а) та (б).

63. Спосіб одержання лікарської форми за будь-яким з пп.50-57, що включає змішування терапевтично ефективної кількості частинок за будь-яким з пп.1-44 з фармацевтично прийнятними наповнювачами та пресування зазначеної суміші у таблетки або заповнення зазначеною сумішшю капсул.

64. Частинки за будь-яким з пп.1-44 для використання при виготовленні лікарської форми для перорального введення ссавцю, який страждає від вірусної інфекції.

65. Частинки за будь-яким з пп.1-44 для використання при виготовленні лікарської форми для перорального введення ссавцю, який страждає від вірусної інфекції, де така одноразова лікарська форма може бути введеною зазначеному ссавцю один раз на добу.

66. Застосування частинок за будь-яким з пп.1-44 для виготовлення лікарської форми для перорального введення ссавцю.

67. Застосування частинок за будь-яким з пп.1-44 для виготовлення лікарської форми для перорального введення ссавцю, де така одноразова лікарська форма може бути введеною зазначеному ссавцю один раз на добу.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій антивірусних сполук, котрі можуть призначатись ссавцю, зокрема, людині, що потерпає від вірусної інфекції. Ці композиції включають частинки, що можуть бути одержані екструзією із розплаву суміші, котра містить одну або більше антивірусних сполук та один або більшу кількість відповідних водорозчинних полімерів, з наступним розмелюванням зазначеної суміші, що була одержана шляхом екструзії із розплаву.

Антивірусні сполуки, що складають фармацевтичні композиції даного винаходу, диспергують у носії шляхом екструзії із розплаву для одержання твердої дисперсії з метою поліпшення їх біологічної доступності.

Сполуки, структурно близькі до антивірусних сполук даного винаходу, розкриті у попередніх роботах у даній галузі.

Pharmazie (1990), 45(4), p.284 розкриває тризаміщені похідні 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину, що мають антивірусну активність.

Chem. Abstr. (1990), 112, №1 стосується синтезу фторованих похідних 1,3,5-триазину як потенційних бактерицидних агентів.

Chem. Abstr. (1988), 108, №15 описує 2,4,6-змішані функціонально заміщені 1,3,5-триазини як протисудомні засоби.

Chem. Abstr. (1983), 98, №11 стосується одержання р-(2,4-діариламіно-6-S-триазиніламіно)-бензальдегід/ацетофенон тіосемікарбазонів як потенційних туберкулоостатичних агентів.

Chem. Abstr. (1981), 95, №4 описує одержання поліпіромелітімідів, що містять меламінові ланцюги типу діалкіламіну.

Chem. Abstr. (1975), 83, №23 описує оптично активні S-триазинові похідні.

FR-A-2099730 стосується діаміно- та динітро-S-триазинів, що можуть застосовуватись для одержання полімерного матеріалу та барвників.

EP-A-0795549 розкриває біс-арилокси(аміно)-триазиніл-окси(аміно)арильні похідні як антивірусні агенти.

Ashley et al. (J. Chem. Soc. (1960), January 1, pp 4525-4532) описують амідіноаніліно-1,3,5-триазини, що мають потенційну трипанотичну активність.

WO 91/18887 розкриває діамінопіримідини як інгібітори секреції шлункового соку.

EP-A-0588762 стосується використання N-феніл-2-піримідинаминових похідних як інгібіторів протеїнази C та протипаркових агентів.

WO 95/10506 описує N-алкіл-N-арил-піримідинаміни та їх похідні як рецепторні антагоністи фактора, що сприяє вивільненню адренокортикотропного гормону.

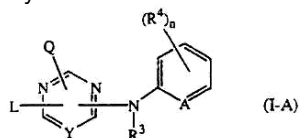
EP-A-0270111 розкриває піримідинові похідні як фунгіциди сільськогосподарського призначення та садівницькі композиції.

J. Med. Chem. (1969), 10, pp 974-975 описує 2,4-біс(ариламіно)-5-метилпіримідини, і Chem. Abstr. (1981), 95, №11 описує 2,4-біс(ариламіно)-6-метилпіримідини як протимікробні агенти.

J. Med. Chem. (1996), 39, pp 4358-4360 стосується 4-аніліно-6-амінопіримідинів як рецепторних антагоністів неопептидного, з високою спорідненістю фактора, що сприяє вивільненню адренокортикотропного гормону у людини.

EP-0834507 розкриває заміщені діаміно 1,3,5-триазинові похідні, що мають інгібуючі властивості щодо реплікації ВІЛ.

Частинки даного винаходу містять тверду дисперсію, що включає (а) антивірусну сполуку формули



її N-оксид, фармацевтично прийнятну сіль приєднання або стереохімічно ізомерну форму, де

Y являє собою CR^5 або N;

A являє собою CH, CR^4 або N;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

Q є $-NR^1R^2$ або, коли Y є CR^5 , Q може також являти собою водень;

кожна з R^1 та R^2 вибирається, незалежно, із водню, гідрокси, C_{1-12} алкілу, C_{1-12} алкілокси, C_{1-12} алкілкарбонілу, C_{1-12} алкілоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)амінокарбонілу, де кожна із вищезазначених C_{1-12} алкільних груп може бути, при потребі, і окремо заміщена одним або двома замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із гідрокси, C_{1-6} алкілокси, гідрокси C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, амінокарбонілу, амінокарбоніламіно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, арилу та Het; або

R^1 та R^2 можуть утворювати разом піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азидо або моно- чи ді(C_{1-12} алкіл)аміно C_{1-4} алкіліден;

R^3 являє собою водень, арил, C_{1-6} алкілкарбоніл, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, C_{1-6} алкіл, заміщений C_{1-6} алкілоксикарбонілом; та

кожна R^4 являє собою, незалежно, гідрокси, гало, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілокси, ціано, амінокарбоніл, нітро, аміно, тригалометил, тригалометилокси, або, коли Y є CR^5 , R^4 може також являти собою C_{1-6} алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом;

R^5 являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

L являє собою $-X^1-R^6$ або $-X^2-Alk-R^7$, де

кожна з R^6 та R^7 являє собою, незалежно, феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома,

чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із гало, гідрокси, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, формілу, ціано, нітро, аміно, та трифторометилу; або, коли Y є CR^5 , R^6 та R^7 можуть також вибиратись із фенілу, заміщеного одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із амінокарбонілу, тригалометилокси та тригалометилу; або, коли Y є N, тоді R^6 та R^7 можуть також вибиратись із інданілу або індолілу, кожен із зазначених інданілу або індолілу може бути заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із гало, гідрокси, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, формілу, ціано, нітро, аміно, та трифторометилу; коли R^6 заміщена, при потребі, інданілом або індолілом, вона приєднана, переважно, до залишку даної молекули через злисте фенільне кільце. Наприклад, R^6 є, відповідно, 4-, 5-, 6-, або 7-індолілом;

кожна з X^1 та X^2 являє собою, незалежно, $-NR^3-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ або $-S(=O)_2-$;

Alk являє собою C_{1-4} алканділ; або

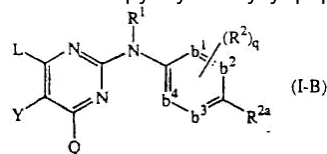
коли Y є CR^5 , L може також вибиратись із C_{1-10} алкілу, C_{3-10} алкенілу, C_{3-10} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, або C_{1-10} алкілу, заміщеного одним або двома замісниками, що вибираються, незалежно, із C_{3-7} циклоалкілу, інданілу, індолілу та фенілу, де зазначений феніл, інданіл та індоліл можуть бути заміщені одним, двома, трьома, чотирма або, де можливо, п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із гало, гідрокси, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, ціано, амінокарбонілу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, формілу, нітро, аміно, тригалометилу, тригалометилокси та C_{1-6} алкілкарбонілу;

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із гало, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, ціано, нітро та трифторометилу;

Het являє собою аліфатичний або ароматичний гетероциклічний радикал; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал вибирається із піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піпезинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожен із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, оксогрупою; і зазначений ароматичний гетероциклічний радикал вибирається із піролілу, фуранілу, тієнілу, піридили, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожен із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, гідрокси;

або

антивірусну сполуку формули



її N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми, де

$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ являє собою бівалентами радикал формули

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

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

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

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

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

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

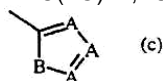
$-N=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-7);

q дорівнює 0, 1, 2; або, де це можливо, q дорівнює 3 або 4;

R^1 являє собою водень, арил, форміл, C_{1-6} алкілкарбоніл, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, C_{1-6} алкіл, заміщений формілом, C_{1-6} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом;

R^{2a} являє собою ціано, амінокарбоніл, моно- або ді(метил)амінокарбоніл, C_{1-6} алкіл, заміщений ціано, амінокарбонілом або моно- чи ді(метил)амінокарбонілом, C_{2-6} алкеніл, заміщений ціано, або C_{2-6} алкініл, заміщений ціано;

кожна R^2 являє собою, незалежно, гідрокси, гало, C_{1-6} алкіл, заміщений, при потребі, ціано або $-C(=O)R^6$, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю галогенових атомів або ціано, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю галогенових атомів або ціано, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або радикал формули



де кожна A являє собою, незалежно, N, CH або CR^6 ;

B являє собою NH, O, S або NR^6 ;

p дорівнює 1 або 2; та

R^6 являє собою метил, аміно, моно- або диметиламіно чи полігалометил;

L являє собою C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-7} циклоалкіл, тому кожна із зазначених аліфатичних груп може бути заміщена одним або двома замісниками, що вибираються незалежно із

- C_{3-7} циклоалкілу,

- індолілу або ізоіндолілу, кожен заміщений, при потребі, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен з яких вибирається із гало, C_{1-6} алкілу, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, ціано, амінокарбонілу, нітро, аміно, полігалометилу, полігалометилокси та C_{1-6} алкілкарбонілу,

- фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із замісників, що визначені у R^2 ; або

L являє собою $-X-R^3$, де

R^3 являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із замісників, що визначені у R^2 ; і

X являє собою $-NR^1$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)-$ або $-S(=O)_2-$;

Q являє собою водень, C_{1-6} алкіл, гало, полігало C_{1-6} алкіл або $-NR^4R^5$; і

кожна з R^4 та R^5 вибирається, незалежно, із водню, гідрокси, C_{1-12} алкілу, C_{1-12} алкілокси, C_{1-12} алкілкарбонілу, C_{1-12} алкілоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)амінокарбонілу, де кожна із вищезазначених C_{1-12} алкільних груп може бути, при потребі, і окремо заміщена одним або двома замісниками, кожен із яких вибирається, незалежно, із гідрокси, C_{1-6} алкілокси, гідрокси C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометилу, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, арилу та Het; або

R^4 та R^5 можуть утворювати разом піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, ази́до або моно- чи ді(C_{1-12} алкіл)аміно C_{1-4} алкіліден;

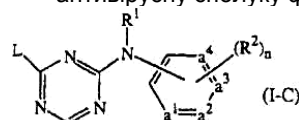
Y являє собою гідрокси, гало, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю галогенових атомів, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю галогенових атомів, C_{1-6} алкіл, заміщений ціано або $-C(=O)R^6$, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або арил;

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із гало, C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-6} алкілокси, ціано, нітро, полігало C_{1-6} алкілу та полігало C_{1-6} алкілокси;

Het являє собою аліфатичний або ароматичний гетероциклічний радикал; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал вибирається із піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожен із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, оксогрупою; і зазначений ароматичний гетероциклічний радикал вибирається із піролілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожен із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, гідрокси; мається на думці, що Het включає всі можливі ізомерні форми гетероциклів, що зазначені у визначенні Het, наприклад, піроліл також включає 2H-піроліл; Het радикал може бути приєднаний до залишку молекули формули (I-B) через будь-який кільцевий вуглець або гетероатом, як, наприклад, коли даним гетероциклом є піридиніл, він може бути 2-піридинілом, 3-піридинілом або 4-піридинілом,

або

антивірусну сполуку формули



ії N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми, де

$-a^1=a^2-a^3=a^4$ - являє собою бівалентний радикал формули

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

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

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

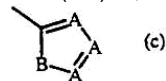
$-N=CH-CH=N-$ (a-4);

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

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i у випадку, коли $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ є (a-1), тоді n може також дорівнювати 5;

R^1 являє собою водень, арил, форміл, C_{1-6} алкілкарбоніл, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, C_{1-6} алкіл, заміщений формілом, C_{1-6} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом; i

кожна R^2 являє собою, незалежно, гідрокси, гало, C_{1-6} алкіл, заміщений, при потребі, ціано або $-C(=O)R^4$, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю галогенових атомів або ціано, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю галогенових атомів або ціано, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^4$, $-NH-S(=O)_pR^4$, $-C(=O)R^4$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^4$, $-C(=NH)R^4$ або радикал формули



де кожна A являє собою, незалежно, N, CH або CR^4 ;

B являє собою NH, O, S або NR^4 ;

p дорівнює 1 або 2; i

R^4 являє собою метил, аміно, моно- або диметиламіно чи полігалометил;

L являє собою C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-7} циклоалкіл, тому кожна із зазначених аліфатичних груп може бути заміщена одним або двома замісниками, що вибираються, незалежно, із

- C_{3-7} циклоалкілу,

- індолілу або ізоіндолілу, кожен заміщений, при потребі, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із гало, C_{1-6} алкілу, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, ціано, амінокарбонілу, нітро, аміно, полігалометилу, полігалометилокси та C_{1-6} алкілкарбонілу,

- фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із замісників, що визначені у R^2 ; або

L являє собою $-X-R^3$, де

R^3 являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається, незалежно, із замісників, що визначені у R^2 ; i

X являє собою $-NR^1$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, $-CHOH$ -, $-S$ -, $-S(=O)$ - або $-S(=O)_2$ -;

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких вибирається незалежно із гало, C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-6} алкілокси, ціано, нітро, полігало C_{1-6} алкілу та полігало C_{1-6} алкілокси;

за умови, що сполуки, де

- L являє собою C_{1-3} алкіл; R^1 вибирається із водню, етилу та метилу; $-a^1=a^2-a^3=a^4$ - являє собою бівалентний радикал формули (a-1); n дорівнює 0 або 1, i R^2 вибирається із фтору, хлору, метилу, трифторометилу, етилокси та нітро; або

- L являє собою $-X-R^3$; X являє собою $-NH$ -, R^1 являє собою водень; $-a^1=a^2-a^3=a^4$ - являє собою бівалентний радикал формули (a-1); n дорівнює 0 або 1, i R^2 вибирається із хлору, метилу, метилокси, ціано, аміно та нітро, i R^3 являє собою феніл, заміщений, при потребі, одним замісником, що вибирається із хлору, метилу, метилокси, ціано, аміно та нітро; i сполуки

- N,N'-дипіридиніл-(1,3,5)-триазин-2,4-діамін;

- (4-хлоро-феніл)-(4-(1-(4-ізобутил-феніл)-етил)-(1,3,5)триазин-2-іл)-амін,

не включені;

i (b) один або більшу кількість фармацевтично прийнятних водорозчинних полімерів.

Як застосовано у попередніх визначеннях та у подальшому викладі, під терміном гало мається на думці фтору, хлору, бром та йодо; полігалометил як група або частина групи визначається як моно- або полігалозаміщений метил, зокрема, метил з одним або більшою кількістю атомів фтору, наприклад, дифторометил або трифторометил; полігало C_{1-6} алкіл як група або частина групи визначається як моно- або полігалозаміщений C_{1-6} алкіл, наприклад, групи, що визначені у галометилі, 1,1-дифторо-етил і таке подібне; у випадку, коли до алкільної групи приєднано більше одного атому галогену, у межах визначення полігалометилу або полігало C_{1-6} алкілу вони можуть бути однаковими або різними; C_{1-6} алкіл як група або частина групи охоплює насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 4 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл і таке подібне; C_{1-6} алкіл як група або частина групи охоплює насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами як визначено у C_{1-4} алкілі і також вищі його гомологи, що містять 5 або 6 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, пентил або гексил; C_{1-10} алкіл як група або частина групи охоплює насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами як визначено у C_{1-6} алкілі і також вищі його гомологи, що містять 7-10 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, гептил, октил, ноніл або децил; C_{1-12} алкіл як група або частина групи охоплює насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами як визначено у C_{1-10} алкілі і також вищі його гомологи, що містять 11 або 12 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, ундецил, додецил і таке подібне; C_{1-4} алкіліден як група або частина групи визначає бівалентні вуглеводні з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 4 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, метилден, етиліден, пропіліден, бутиліден і таке

подібне; C_{1-4} алкандііл як група або частина групи охоплює як радикали, що визначені у C_{1-4} алкілідених, так і інші бівалентні вуглеводні з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 4 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл і таке подібне; C_{3-7} циклоалкіл як група або частина групи є дженериком щодо циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу та циклогептилу; C_{3-10} алкеніл як група або частина групи визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що містять один подвійний зв'язок і мають від 3 до 10 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, 2-пропеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 3-гексеніл, 3-гептеніл, 2-октеніл, 2-ноненіл, 2-деценіл і таке подібне, і тому вуглецевий атом, що приєднаний до піримідинового кільця, є, переважно, аліфатичним вуглецевим атомом; C_{3-10} алкініл як група або частина групи визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що містять один потрійний зв'язок і мають від 3 до 10 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, 2-пропініл, 2-бутиніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутиніл, 3-гексиніл, 3-гептиніл, 2-октиніл, 2-нонініл, 2-дециніл і таке подібне, і тому вуглецевий атом, що приєднаний до піримідинового кільця, є, переважно, аліфатичним вуглецевим атомом; C_{2-6} алкеніл визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 6 вуглецевих атомів і містять подвійний зв'язок, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл і таке подібне; C_{2-10} алкеніл визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 10 вуглецевих атомів і містять подвійний зв'язок, такі як групи, що визначені для C_{2-6} алкенілу, та гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл і таке подібне; C_{2-6} алкініл визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 6 вуглецевих атомів і містять потрійний зв'язок, такі як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл і таке подібне; C_{2-10} алкініл визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 10 вуглецевих атомів і містять потрійний зв'язок, такі як групи, що визначені для C_{2-6} алкінілу, та гептиніл, октиніл, нониніл, дециніл і таке подібне; C_{1-3} алкіл як група або частина групи охоплює насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 3 вуглецевих атомів, такі як метил, етил та пропіл; C_{4-10} алкіл охоплює насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами як визначено вище, що мають від 4 до 10 вуглецевих атомів. Термін C_{1-6} алкілокси визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, такі як метокси, етокси, пропілокси, бутилокси, пентилокси, гексилокси, 1-метилетилокси, 2-метилпропілокси, 2-метилбутилокси і таке подібне; C_{3-6} циклоалкілокси є дженериком щодо циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси та циклогексилокси.

Як застосовувалось вище, група (=O) утворює карбонільну складову при приєднанні до вуглецевого атому, сульфоксидну групу при одноразовому

приєднанні до атому сірки і сульфонільну групу при дворазовому приєднанні до атому сірки.

Коли будь-яка змінна (наприклад, арил, R^3 , R^4 у формулі (I-A) і т.д.) зустрічається більше одного разу у будь-якій складовій, кожне визначення є незалежним.

Лінії, котрі проведені всередину кільцевих систем від замісників, вказують, що даний зв'язок може бути приєднаний до будь-якого із додатних кільцевих атомів. Наприклад, для сполук формули (I-A) R^4 може бути приєднана до будь-якого наявного вуглецевого атому фенільного або піридилного кільця.

Солі приєднання, як мається на думці у даному тексті, включають терапевтично активні форми солей приєднання, які сполуки формул (I-A), (I-B) або (I-C) здатні утворювати з відповідними кислотами, такими як, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота; сірчана; азотна; фосфорна і такі подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева, малінова, бурштинова, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, р-толуолсульфонова, цикламінова, саліцилова, р-аміносаліцилова, памова і такі подібні кислоти.

Мається також на думці, що згадані вище фармацевтично прийнятні солі приєднання включають терапевтично активну нетоксичну основу, зокрема, металічні або амінні форми солей приєднання, котрі сполуки даного винаходу здатні утворювати. Зазначені солі можуть зручно одержуватись шляхом обробки сполук даного винаходу, що містять кислотні атоми водню, відповідними органічними та неорганічними основами, такі як, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію і таке подібне, солі з органічними основами, наприклад, бензатинові, N-метил-D-глюкамінінові, гідрабамінінові солі та солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізін і таке подібне.

Навпаки, зазначені сольові форми можуть бути перетворені обробкою відповідною основою або кислотою у форму вільної кислоти чи основи.

Вираз сіль приєднання включає також гідрати та сольвати, котрі здатні утворювати сполуки формул (I-A), (I-B) або (I-C). Прикладами таких форм є гідрати, алкоголяти і таке подібне.

Вираз стереохімічно ізомерні форми сполук формул (I-A), (I-B) або (I-C), що застосовувався у попередньому викладі, визначає всі можливі сполуки, котрі утворені з тих самих атомів, що зв'язані такою самою послідовністю зв'язків, але мають різні тривимірні структури, котрі не є взаємозамінюваними, які здатні мати сполуки даного винаходу. Якщо окремо не зазначено або не вказано, хімічне позначення сполук охоплює суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, які може мати зазначена сполука. Зазначена суміш може містити всі діастереомери та/або енантіомери базової молекулярної структури даної сполуки. Усі стереохімічно ізомерні форми сполук формул (I-A),

(I-B) або (I-C) як у чистій формі, так і в їх суміші входять, як мається на думці, у обсяг даного винаходу.

Деякі зі сполук формул (I-A), (I-B) або (I-C) можуть також існувати у своїй таутомерій формі. Хоча такі форми й не вказані у явному вигляді у вищенаведених формулах, вони також включені, як мається на думці, в обсяг даного винаходу.

Як мається на думці у подальшому викладі, вираз сполука формули (I-A), (I-B) або (I-C) включає будь-яку її підгрупу, також N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання, четвертинні аміни та усі стереоізомерні форми.

Придатними сполуками формули (I-A) є такі сполуки, де Y являє собою CR⁵ або N; A являє собою CH, CR⁴ або N; n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; Q являє собою -NR¹R²; кожна із R¹ та R² вибирається, незалежно, із водню, гідрокси, C₁₋₁₂алкілу, C₁₋₁₂алкілокси, C₁₋₁₂алкілкарбонілу, C₁₋₁₂алкілоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ді(C₁₋₁₂алкіл)аміно, моно- або ді(C₁₋₁₂алкіл)амінокарбонілу, де кожна із вищезазначених C₁₋₁₂алкільних груп може бути, при потребі та кожна окремо, заміщена одним або двома замісниками, що вибираються, кожен незалежно, із гідрокси, C₁₋₆алкілокси, гідроксиC₁₋₆алкілокси, карбоксилу, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, амінокарбонілу, амінокарбоніламіно, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміно, арилу та Het; або R¹ та R² можуть утворювати, разом, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азидо або моно- чи ді(C₁₋₁₂алкіл)аміноC₁₋₄алкіліден; R³ являє собою водень, арил, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкіл, заміщений C₁₋₆алкілоксикарбонілом; кожна R⁴ являє собою, незалежно, гідрокси, гало, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілокси, ціано, амінокарбоніл, нітро, аміно, тригалометил, тригалометилокси; R⁵ являє собою водень або C₁₋₄алкіл; L являє собою -X¹-R⁶ або -X²-Alk-R⁷, де R⁶ та R⁷ являють собою, кожна незалежно, феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких вибирається, незалежно, із гало, гідрокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, формулу, ціано, нітро, аміно, та трифторометил, X¹ та X² являють собою, кожна незалежно, -NR³-, -N⁺H-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- або -S(=O)₂-, і Alk являє собою C₁₋₄алканділ; арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких вибирається, незалежно, із гало, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси, ціано, нітро та трифторометилу; Het являє собою аліфатичний або ароматичний гетероциклічний радикал; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал вибирається із піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротісінілу, де кожен із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може бути, при потребі, заміщений оксогрупою; і зазначений ароматичний гетероциклічний радикал вибирається із піролілу, фуранілу, тіонілу, піриділу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожен із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, гідрокси.

Сполуками формули (I-A), яким віддається найбільша перевага, є наступні:

- 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B1; спол.1);
- 6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-N2-(4-фторофеніл)-2,4-піримідиндіамін (*1.B1; спол.2);
- 4-[[4-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-6-[(4-гідроксибутил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B2; спол.3);
- 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[(3-гідроксипропіл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B1; спол.4);
- N-[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідиніл]ацетамід (*1.B7; спол.5);
- N-[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідиніл]бутантамід (*1.B7; спол.6);
- 4-[[2-аміно-6-(2,6-дихлорофенокси)-4-піримідиніл]аміно]бензоштрил (*1.B1; спол.7);
- 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[(2-гідрокси-2-фенілетил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B2; спол.8);
- 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B2; спол.9);
- 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[(2-(2-гідроксиетокси)етил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил моногідрохлорид (*1.B2; спол.10);
- 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B2; спол.11);
- 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-(гідроксиаміно)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B4; спол.12);
- 4-[[4-[(2-ціаноетил)аміно]-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B3; спол.13);
- 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[[2-(1-піролідиніл)етил]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B3; спол.14);
- 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B1; спол.15);
- N2-(4-бромфеніл)-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метил-2,4-піримідиндіамін (*1.B1; спол.16);
- 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B8a; спол.17);
- 4-[[2-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9a; спол.18);
- 4-[[4-[(2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9a; спол.19);
- 4-[[4-(2,4,6-триметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B10; спол.20);
- 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)тіо]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B10; спол.21);
- 4-[[4-[[2,6-дибromo-4-(1-метилетил)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9a; спол.22);
- 4-[[4-[[2,6-дихлоро-4-(трифторометил)феніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.23);

4-[[4-[(2,4-дихлоро-6-метилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9a; спол.24);
 4-[[2-[(ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил (*1.B8a або 1.B8b; спол.25);
 4-[[4-[(2,4-дибромо-6-фторофеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.26);
 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензолацето нітрил (*1.B1; спол. 27);
 4-[[4-[метил(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.28);
 4-[[4-[(2,4,6-трихлорофеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.29);
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)тіо]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B10; спол.30);
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B11; спол.31);
 4-[[4-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B1; спол.32);
 4-[[2-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B1; спол.33);
 4-[[4-(2-бромо-4-хлоро-6-метилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B10; спол.34);
 4-[[4-[(4-хлоро-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.35);
 3,5-дїхлоро-4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9a; спол.36);
 4-[[4-[(2,6-дихлоро-4-(трифторометокси)феніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.37);
 4-[[4-[(2,4-дибромо-3,6-дихлорофеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.38);
 4-[[4-[(2,6-дибромо-4-пропілфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.39);
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензамід (*1.B11; спол.40);
 4-[[4-[(4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9a; спол.41);
 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]окси]-3,5-диметилбензонітрил (*1.B10; спол.42);
 4-[[4-[(4-хлоро-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.43);
 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-5-метил-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрил (*1.B9b; спол.44);
 4-[[4-[(4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.45);
 4-[[4-[(4-бромо-2,6-диметилфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.46);
 4-[[5-метил-4-[(2,4,6-триметилфеніл)тіо]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9c; спол.47);
 4-[[4-[(2,6-дибромо-4-пропілфеніл)аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9a; спол.48);
 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензамід, N3-оксид (*1.B12; спол.49);
 N2-(4-хлорофеніл)-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (*1.B8a; спол.50);

4-[[4-[[2,6-дибромо-4-(1-метилетил)феніл]аміно]-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (*1.B9a; спол.51);
 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-5-метил-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметил бензонітрил (*1.B9b; спол.52);
 4-[[4-[(фенілметил)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (спол.53);
 4-[[4-аміно-6-(2,6-диметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B15; спол.54);
 4-[[4-аміно-6-[(2-хлоро-6-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B13a; спол.55);
 4-[[4-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B13a або 1.B13b; спол.56);
 4-[[4-(гідроксиаміно)-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B14; спол.57);
 4-[[4-аміно-6-[(2-етил-6-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B13b; спол.58);
 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)тіо]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B13b; спол.59);
 4-[[4-(гідроксиаміно)-6-[(2,4,6-трихлорофеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензо нітрил (*1.B14; спол.60);
 4-[[4-аміно-6-(2,4,6-триметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B13b; спол.61);
 4-[[4-(гідроксиаміно)-6-(2,4,6-триметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B14; спол.62);
 4-[[4-аміно-6-[(2,4-дихлоро-6-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B13b; спол.63);
 4-[[4-[(2,4-дихлоро-6-метилфеніл)аміно]-6-(гідроксиаміно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B14; спол.64);
 4-[[4-(гідроксиаміно)-6-(2,4,6-трихлорофенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил трифтороацетат (1:1) (*1.B14; спол.65);
 4-[[4-(4-ацетил-2,6-диметилфенокси)-6-аміно-1,3,5-триазин-2-іл7аміно]бензонітрил (*1.B16; спол.66);
 4-[[4-аміно-6-(2,4,6-трибромофенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B17; спол.67);
 4-[[4-аміно-6-(4-нітро-2,6-диметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B17; спол.68);
 4-[[4-аміно-6-(2,6-дибромо-4-метилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B17; спол.69);
 4-[[4-аміно-6-(4-форміл-2,6-диметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B17; спол.70);
 4-[[4-аміно-6-[(2,4-дихлорофеніл)тіо]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B17; спол.71);
 4-[[4-[(5-ацетил-2,3-дигідро-7-метил-1H-інден-4-іл)окси]-6-аміно-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B20; спол.72);
 4-[[4-аміно-6-[(4-бромо-2-хлоро-6-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B20; спол.73);

4-[[4-аміно-6-[(2-хлоро-4,6-диметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B20; спол.74);

4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлоро-6-(трифторометил)феніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B13; спол.75);

4-[[4-аміно-6-[метил(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B18; спол.76);

4-[[4-аміно-6-[(2,6-дибромо-4-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B13b; спол.77);

4-[[4-аміно-6-[[2,6-дибромо-4-(1-метилетил)феніл]аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрил (*1.B13b; спол.78);

їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання та стереохімічно ізомерні форми (* вказує номер прикладу способу одержання, перелік яких поданий в експериментальній частині, згідно з яким була синтезована сполука формули (I-A)).

Придатними сполуками формули (I-B) є такі сполуки, до яких може застосовуватись одне або більша кількість наступних обмежень:

i) $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ являє собою радикал формули (b-1);

ii) q дорівнює 0;

iii) R^{2a} являє собою ціано або $-C(=O)NH_2$, переважно, R^{2a} являє собою ціано;

iv) Y являє собою ціано або $-C(=O)NH_2$ або галоген, переважно, галоген;

v) Q являє собою водень або $-NR^4R^5$, де R^4 та R^5 являють собою, переважно, водень;

vi) L являє собою $-X-R^3$, де X є, переважно, NH , O , S , найкраще, коли X є NH , і R^3 являє собою заміщений феніл з C_{1-6} алкілом, галогеном та ціано як замісниками, яким віддається перевага.

Другу інтересну групу сполук формули (I-B) складають такі сполуки формули (I-B), де L являє собою $-X-R^3$, де R^3 являє собою 2,4,6-тризаміщений феніл, кожен замісник вибирається, незалежно, із хлоро, бромо, фторо, ціано або C_{1-4} алкілу.

Інтересними є також такі сполуки формули (I-B), де Y являє собою хлоро або бромо, і Q являє собою водень або амін.

Особливими сполуками формули (I-B) є такі сполуки формули (I-B), де складова у 2-му положенні піримідинового кільця являє собою 4-ціано-анілінову групу.

Сполуками формули (I-B), яким віддається перевага, є такі сполуки формули (I-B), де складова у 2-му положенні піримідинового кільця являє собою 4-ціано-анілінову групу, L являє собою $-X-R^3$, де R^3 є 2,4,6-тризаміщеним фенілом, Y являє собою галоген, і Q є воднем або NH_2 .

Найбільша перевага віддається наступним сполукам формули (I-B):

4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[5-хлоро-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[5-бромо-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-аміно-5-хлоро-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил; та

4-[[4-аміно-5-бромо-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

їх N-оксидам, фармацевтично прийнятним солям приєднання, четвертинним амінам та стереохімічно ізомерним формам.

Інтересну групу сполук формули (I-C) складають такі сполуки формули (I-C),

де задовольняються одна або кілька із наступних умов:

(i) n дорівнює 1;

(ii) $-a^1=a^2-a^3=a^4=$ являє собою бівалентний радикал формули (a-1);

(iii) R^1 являє собою водень або алкіл;

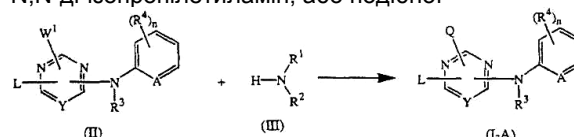
(iv) R^2 являє собою ціано; амінокарбоніл; моно- або ди(метил)амінокарбоніл; C_{1-6} алкіл, заміщений ціано, амінокарбонілом або моно- чи ди(метил)амінокарбонілом; і більше того, R^2 знаходиться у 4-му положенні по відношенню до $-NR^1$ -складової;

(v) L являє собою $-X-R^3$, де X є, переважно, $-NH$, $-O$, $-S$, найкраще, коли X являє собою $-NH$, і R^3 є заміщеним фенілом з C_{1-6} алкілом, галогеном та ціано як замісниками, яким віддається перевага.

Сполуками формули (I-C), яким віддається перевага, є такі сполуки формули (I-C), де L являє собою $-X-R^3$, де R^3 являє собою двозаміщену фенільну групу або тризаміщену фенільну групу, кожен замісник вибирається, незалежно, із хлоро, бромо, фторо, ціано або C_{1-4} алкілу.

Найбільша перевага серед сполук формули (I-C) віддається 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу.

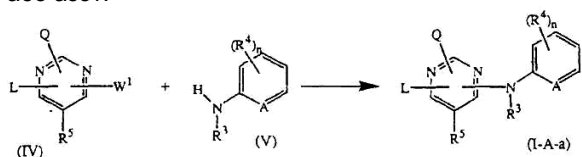
Сполуки формули (I-A) можуть бути одержані згідно з відомими у даній галузі способами. Зокрема, сполуки формули (I-A) можуть бути, загалом, одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (II), де W^1 являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, атом галогену, з аміно похідною формули (III) в інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, 2-пропанол, N-метилпіролідіон і таке подібне, при потребі, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідроксид натрію, гідрид натрію, триетиламін або N,N-ді-ізопропілетиламін, або подібної



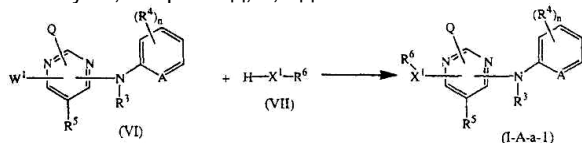
У випадку, коли Q являє собою NR^1R^2 і R^2 містить гідрокси складову, вищенаведену реакцію можна зручно проводити із захищеною формою проміжної сполуки (III), коли дана гідрокси складова несе придатну захисну групу P , наприклад, бен-

зил, з наступним вилученням захисної групи згідно з відомими у даній галузі методами, таким як, наприклад, реакцією з BBr_3 у дихлорометані в атмосфері азоту.

Сполуки формули (I-A), де Y являє собою CR^5 , зазначені сполуки подані формулою (I-A-a), можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (IV), де W^1 являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, атом галогену, з амінною похідною формули (V), при потребі, у розчиннику, такому як, наприклад, вода, 2-пропанол, діетиловий ефір, 1-метил-2-піролідинон і таке подібне, та, при потребі, у присутності кислоти, такої як, наприклад, 1N хлористоводнева кислота у діетиловому ефірі.. Дана реакція може зручно проводитись в інертній атмосфері, такий як, наприклад, безкисневий аргон або азот.



Сполуки формули (I-A-a), де L являє собою $\text{X}^1\text{-R}^6$, зазначені сполуки подані формулою (I-A-a-1), можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (VII) у придатному розчиннику, такому як, наприклад, 1,4-діоксан.



Для підвищення швидкості реакції може використовуватись придатна основа або кислота, у залежності від природи X^1 . Наприклад, у випадку, коли X^1 являє собою $-\text{O}-$, як придатна основа може використовуватись гідрид натрію; або у випадку, коли X^1 являє собою $-\text{NR}^2$, як придатна кислота може застосовуватись HCl.

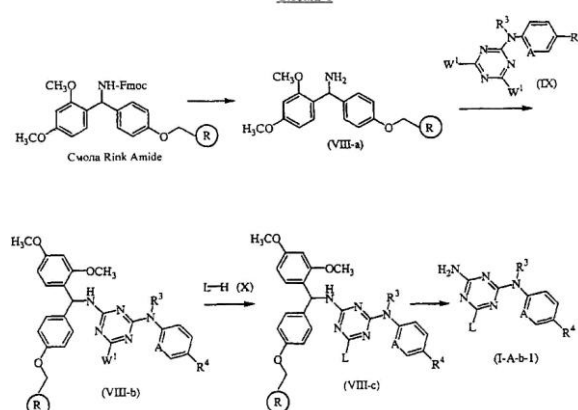
Сполуки формули (I-A), де Y є N, зазначені сполуки подані формулою (I-A-b), можуть бути зручно отримані з використанням методу твердофазового синтезу. Загалом, твердофазовий синтез включає проведення, реакції проміжної сполуки у синтезі з полімерним носієм. Потім ця проміжна сполука на полімерному носії може бути використана на ряді стадій синтезу. Після кожної стадії домішки та забруднення вилучаються шляхом фільтрації смоли та багаторазового її промивання різними розчинниками. На кожній стадії дана смола може бути відщеплена для забезпечення реакції з різними проміжними сполуками на наступній стадії, чим забезпечується синтез великої кількості сполук. Після завершення останньої стадії дану смолу піддають обробці реагентом або в інший спосіб для відщеплення від зразка.

Придатні полімерні носії включають, наприклад, смолу Rink Amide resin (Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, California).

Наприклад, сполуки формули (I-A-b), де n дорівнює 1 і R^4 -замісник поміщений у мета положення A, і NR^1R^2 являє собою NH_2 , зазначені сполуки

подані формулою (I-A-b-1), були одержані згідно з процедурою, що подана на Схемі 1. На Схемі 1 смолу Rink Amide resin піддають реакції у придатному розчиннику, такому як, наприклад, N,N-диметилформамід, у присутності піперидину для одержання первинного аміну формули (VIII-a), котрий потім може піддаватись реакції з проміжною сполукою формули (IX), де W^1 являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, атом галогену, у присутності основи, такої як, наприклад, N,N-діізопропілетиламін, у придатному розчиннику, такому як, наприклад, диметилсульфоксид. Домішки можуть вилучатись шляхом багаторазового промивання різними розчинниками, такими як, наприклад, N,N-диметилформамід, дихлорометан, диметилсульфоксид і таке подібне. Утворену в результаті зв'язану з полімером проміжну сполуку (VIII-b) потім піддавали реакції з L-H(X) . Для полегшення цього перетворення може застосовуватись трифлат срібла, гексаметилдисилазид натрію або карбонат цезію. Нарешті, дану смолу обробляють агентом розщеплення, таким як, наприклад, трифторооцтова кислота у тетрагідрофурані, і одержують, таким чином, сполуки формули (I-A-b-1).

Схема 1



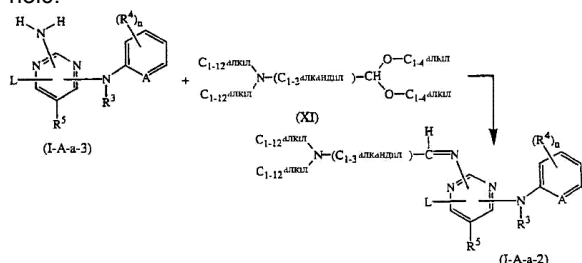
У даному та наступних способах одержання речовин реакційні продукти можуть виділятися із реакційного середовища і, при потребі, піддаватись додатковому очищенню з використанням методів, що загальновідомі у даній галузі, таких як, наприклад, екстракція, кристалізація, перегонка, розтирання та хроматографія.

Сполуки формули (I-A) можуть додатково одержуватись перетворенням сполук формули (IA) одна в одну згідно з відомими у даній галузі реакціями групового перетворення.

Сполуки формули (I-A) можуть перетворюватись у відповідні N-оксидні форми за відомими у даній галузі процедурами для перетворення тривалентного азоту у його N-оксидну форму. Зазначена реакція N-окислення може, загалом, проводитись шляхом реакції вихідного матеріалу формули (I-A) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопе-

роксикислота або галогенозаміщена бензолкарбопероксикислота, наприклад, 3-хлоробензолкарбопероксикислота, пероксиалканові кислоти, наприклад, пероцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, *t*-бутил гідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол і таке подібне, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорометан, та суміші таких розчинників.

Наприклад, сполуки формули (I-A-a), де Q являє собою NR^1R^2 і R^1 та R^2 утворюють, разом, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)аміно C_{1-4} алкіліден, зазначені сполуки подані формулою (I-A-a-2), можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-A-a), де R^1 та R^2 являють собою водень, зазначені сполуки подані формулою (I-A-a-3), з проміжною сполукою формули (XI) або її функціональною похідною.



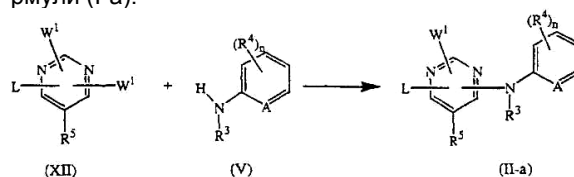
Крім того, сполуки формули (I-A-a), де Q являє собою NR^1R^2 і R^1 та R^2 є воднем, можуть піддаватися додатково реакції з ацилгалогенідом або алкілхлороформіатом в інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, дихлорометан, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, піридин, з утворенням відповідного аміду, відповідно, карбаматної похідної.

Деякі сполуки формули (I-A) та деякі проміжні сполуки даного винаходу можуть містити асиметричний вуглецевий атом. Чисті стереохімічно ізомерні форми зазначених сполук і зазначених проміжних сполук можуть бути одержані застосуванням відомих у даній галузі процедур. Наприклад, діастереомери можуть бути відокремлені за допомогою фізичних методів, таких як селективна кристалізація, або хроматографічних методів, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією і такими подібними методами. Енантіомери можуть бути одержані із рацемічних сумішей шляхом, по-перше, перетворення зазначених рацемічних сумішей за допомогою придатних агентів розщеплення, таких як, наприклад, хіральні кислоти, у суміші діастереомерних солей або сполук; потім фізичним розділенням зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук за допомогою, наприклад, методів селективної кристалізації або хроматографії, наприклад, рідинної хроматографії і подібних методів; і, нарешті, перетворенням зазначених розділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також одержані із чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних проміжних сполук та вихідних матеріалів, за умови, що дана реакція здійснюється у стереоспецифічний спосіб.

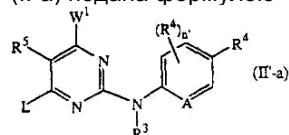
Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I-A) та проміжних сполук включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази.

Деякі з проміжних сполук та вихідних матеріалів є відомими сполуками і можуть бути в наявності у продажу або можуть бути одержані згідно з відомими у даній галузі способами.

Проміжні сполуки формули (II), де Y являє собою CR^5 , зазначені сполуки подані формулою (II-a), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XII) з проміжною сполукою формули (V) аналогічно до одержання сполук формули (I-a).



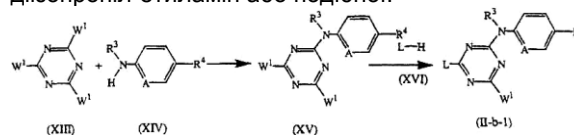
Особлива підгрупа проміжних сполук формули (II-a) подана формулою



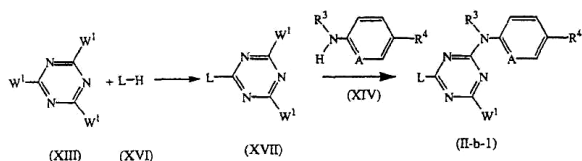
де n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

Особливими проміжними сполуками формули (II'-a) є такі сполуки, де W^1 являє собою атом галогену, і більш специфічними такі, де зазначена група є атомом хлору.

Проміжні сполуки формули (II), де Y являє собою N, R^4 знаходиться у пара положенні щодо NR^3 , і n дорівнює 1, зазначені проміжні сполуки подані формулою (II-b-1), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XIII), де W^1 являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, галоген, з аміною похідною формули (XIV) в інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофур, 1,4-діоксан або подібному, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, триетиламін; і наступної реакції отриманої у такий спосіб проміжної сполуки формули (XV) з проміжною сполукою формули (XVI) в інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, ацетонітрил, 1,4-діоксан або подібному, у присутності основи, такої як, наприклад, карбонат калію, гідрид натрію, N,N-діізопропіл-етиламін або подібної.

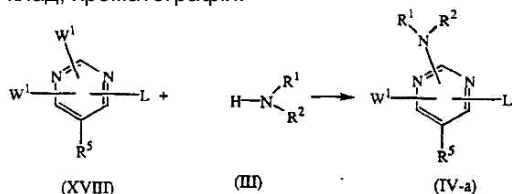


Порядок наведеної вище реакційної схеми може бути оберненим, тобто спочатку проміжна сполука формули (XIII) може піддаватися реакції з проміжною сполукою формули (XVI), і потім утворена в результаті проміжна сполука формули (XVII) може реагувати з аміною похідною формули (XIV); у такий спосіб утворюється проміжна сполука формули (II-b-1).

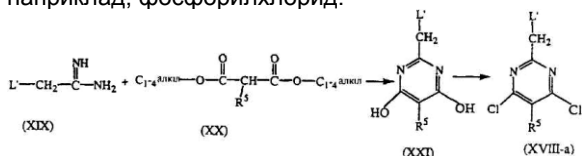


Особливими проміжними сполуками є такі проміжні сполуки формули (II-b-1), де R^4 являє собою ціано, аміно, карбоніл, нітро або трифторометил, R^3 являє собою водень, А є СН, W^1 являє собою галоген, такий як хлор та бром, і L є таким, як визначено у сполуках формули (I), за умови, що R^6 є відмінним від р-ціано-фенілу, р-нітро-фенілу, р-метокси-фенілу та р-амінокарбоніл-фенілу, і R^7 є відмінним від 2-(4-гідроксифеніл)етил]аміно; більш специфічними є такі сполуки, де R^3 , А та W^1 є тими, як визначено вище, R^4 являє собою ціано, і L є $-X^1-R^6$ або $X^2-Alk-R^7$; де R^6 та R^7 являють собою, незалежно, інданіл, індоліл або феніл; кожен із зазначених інданілу, індолілу або фенілу може бути заміщений двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких вибирається, незалежно, із гало, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, гідрокси, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, формілу, ціано, нітро, аміно та трифторометилу.

Проміжні сполуки формули (IV), де Q являє собою NR^1R^2 , зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-a), можуть бути одержані шляхом реакції піримідинової похідної формули (XVIII), де W^1 являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, атом галогену, з проміжною сполукою формули (III) в інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, 1,4-діоксан, 2-пропанол або подібному. Можуть утворюватись різні регіоспецифічні ізомери, котрі можуть бути відокремлені один від одного з використанням придатних способів розділення, таких як, наприклад, хроматографія.

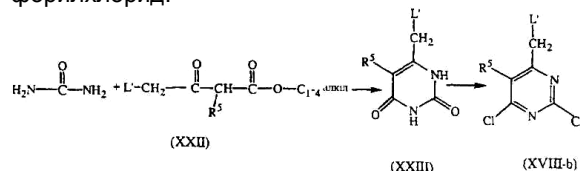


Проміжні сполуки формули (XVIII), де L являє собою $L'-CH_2$ і є приєднаним у 2 положення піримідинового кільця, і W^1 являє собою хлоро, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XVIII-a), можуть бути одержані за реакцією імідаміду формули (XIX) з ефіром пропандикислоти формули (XX) у розчиннику, такому як, наприклад, етанол, і у присутності, наприклад, натрію, з наступною реакцією отриманої у такий спосіб проміжної сполуки формули (XXI) з придатним реагентом, таким як, наприклад, фосфорилхлорид.

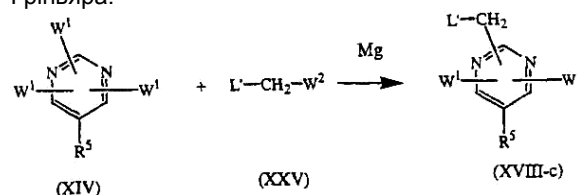


Проміжні сполуки формули (XVIII), де L являє собою $L'-CH_2$ і є приєднаним у 4 або 6 положення піримідинового кільця, і W^1 являє собою хлоро, зазначені проміжні сполуки подані формулою

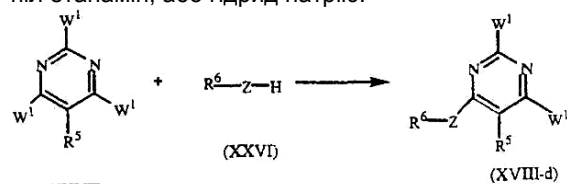
(XVIII-b), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXII) з сечовиною або її функціональною похідною, у розчиннику, такому як, наприклад, етанол, і у присутності, наприклад, натрію, з наступною реакцією утвореної у такий спосіб проміжної сполуки формули (XXIII) з придатним реагентом, таким як, наприклад, фосфорилхлорид.



Проміжні сполуки формули (XVIII), де L являє собою $L'-CH_2$ і є приєднаним у будь-яке положення піримідинового кільця, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XVIII-c), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXIV), де W^1 являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, атом галогену, з проміжною сполукою формули (XXV), де W являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, галоген, згідно з процедурою реакції Грін'єра.



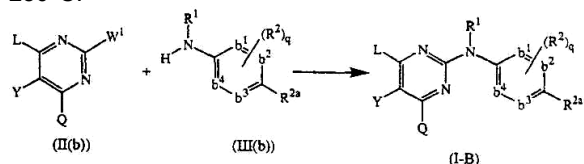
Проміжні сполуки формули (XVIII), де L являє собою $-Z-R^6$, -Z- являє собою -O- або -NH-, і $-Z-R^6$ є приєднаним у 4 або 6 положення піримідинового кільця, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XVIII-d), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXVI) з проміжною сполукою формули (XXVII), де W^1 являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, атом галогену, в інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан, і у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідроксид калію або діізопропіл етанамін, або гідрид натрію.



Сполуки формули (I-A) і деякі проміжні сполуки можуть мати один або більшу кількість стереогенних центрів в їх структурі, присутніх у R або S конфігурації.

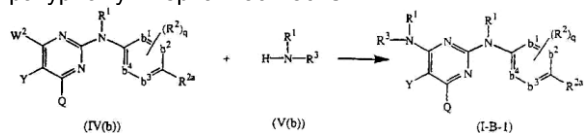
Загалом, сполуки формули (I-B) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (II(b)), де W^1 являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, галоген, гідрокси, трифлат, тозилат, тіометил, метилсульфоніл, трифторометилсульфоніл і таке подібне, з аміною похідною формули (III(b)), при потребі, без розчинника або в інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, етанол, 1-метил-2-

піролідинон, N,N-диметилформаїд, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, тетралін, сульфолан, ацетонітрил і таке подібне, в інертній атмосфері, такий як, наприклад, безкисневий аргон або азот, і, при потребі, у присутності кислоти, такої як, наприклад, 1N хлористоводнева кислота у діетиловому ефірі, або подібної. Дана реакція може проводитись у температурному інтервалі 50-250°C.

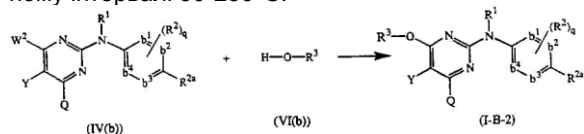


У даному та наступних способах одержання речовин реакційні продукти можуть виділятися із реакційного середовища і, при потребі, піддаватися додатковому очищенню з використанням методів, що загальновідомі у даній галузі, таких як, наприклад, екстракція, кристалізація, перегонка, розтирання та хроматографія.

Сполуки формули (I-B), де L являє собою радикал формули -NR¹R³, зазначені сполуки подані формулою (I-B-1), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (IV(b)), де W² являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, галоген або трифлат, з проміжною сполукою формули (V(b)), без розчинника або у придатному розчиннику, такому як, наприклад, етанол, 1-метил-2-піролідинон, N,N-диметилформаїд, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, тетралін, сульфолан, ацетонітрил і таке подібне, в інертній щодо реакції атмосфері, такий як, наприклад, безкисневий аргон або азот, і, при потребі, у присутності кислоти, такої як, наприклад, 1N хлористоводнева кислота у діетиловому ефірі. Ця реакція може проводитись у температурному інтервалі 50-250°C.



Сполуки формули (I-B), де L являє собою радикал формули -OR³, зазначені сполуки подані формулою (I-B-2), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (IV(b)), де W² являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, галоген або трифлат, з проміжною сполукою формули (VI(b)), у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, 1,4-діоксан, диметилсульфоксид, тетралін, сульфолан і таке подібне, в інертній щодо реакції атмосфері, такий як, наприклад, безкисневий аргон або азот, і у присутності основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, гідрид калію, гідроксид натрію або подібної. Ця реакція може проводитись у температурному інтервалі 50-250°C.



Сполуки формули (I-B) можуть додатково одержуватись перетворенням сполук формули (I-B)

одна в одну згідно з відомими у даній галузі реакціями групового перетворення.

Сполуки формули (I-B) можуть перетворюватися у відповідні N-оксидні форми з використанням способів, що описані вище.

Наприклад, сполуки формули (I-B), де Q являє собою галоген, можуть бути перетворені у відповідні сполуки, де Q являє собою -NR⁴H, з використанням NH₂R⁴ як реагенту в інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, 1,4-діоксан і таке подібне, при потребі, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін або подібна. У випадку, коли R⁴ містить гідрокси складову, вищезазначену реакцію можна зручно проводити із захищеною формою NH₂R⁴, де дана гідрокси складова несе придатну захисну групу P, що являє собою, наприклад, триалкілсилільну групу, з наступним вилученням даної захисної групи згідно з відомими у даній галузі методами.

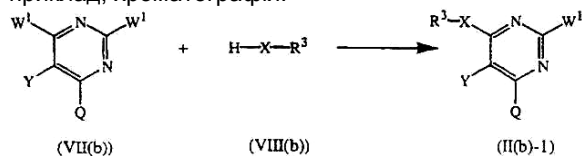
Деякі сполуки формули (I-B) та деякі проміжні сполуки даного винаходу можуть містити асиметричний вуглецевий атом. Чисті стереохімічно ізомерні форми зазначених сполук і зазначених проміжних сполук можуть бути одержані застосуванням відомих у даній галузі процедур. Наприклад, діастереомери можуть бути відокремлені за допомогою фізичних методів, таких як селективна кристалізація, або хроматографічних методів, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією і такими подібними методами. Енантіомери можуть бути одержані із рацемічних сумішей шляхом, по-перше, перетворення зазначених рацемічних сумішей за допомогою придатних агентів розщеплення, таких як, наприклад, хіральні кислоти, у суміші діастереомерних солей або сполук; потім фізичним розділенням зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук за допомогою, наприклад, методів селективної кристалізації або хроматографії, наприклад, рідинної хроматографії і подібних методів; і, нарешті, перетворенням зазначених розділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми можуть також одержані із чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних проміжних сполук та вихідних матеріалів, за умови, що дана реакція здійснюється у стереоспецифічний спосіб.

Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I-B) та проміжних сполук включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази.

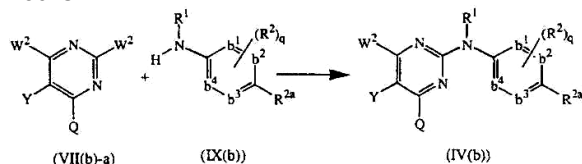
Деякі з проміжних сполук та вихідних матеріалів є відомими сполуками і можуть бути в наявності у продажу або можуть бути одержані згідно з відомими у даній галузі способами.

Проміжні сполуки формули (II(b)), де L являє собою -X-R³, зазначені проміжні сполуки подані формулою (II(b)-1), можуть бути одержані шляхом реакції піримідинові похідної формули (VII(b)), де кожна W¹ є такою, як визначено вище, з HXR³ (VIII(b)), в інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, 1,4-діоксан, 2-пропанол або подібному, та у присутності основи, такої як,

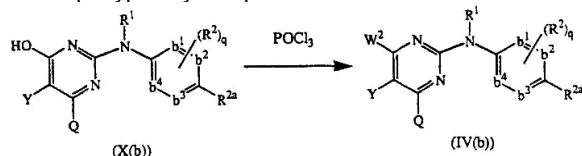
наприклад, триетиламін або N,N-діізопропіламіні, або подібної. Можуть утворюватись різні регіоспецифічні ізомери, котрі можуть відокремлюватись один від одного з використанням придатних способів розділення, таких як, наприклад, хроматографія.



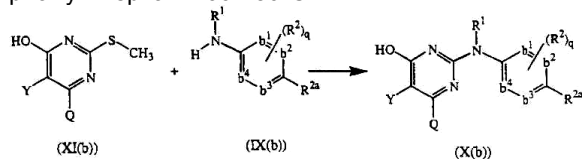
Проміжні сполуки формули (IV(b)) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (VII(b)-a), де W^2 являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, галоген, з проміжною сполукою формули (IX(b)) у придатному розчиннику, такому як, наприклад, 1-метил-2-піролідинон, 1,4-діоксан або подібному, у присутності кислоти, такої як, наприклад, 1N хлористоводневої кислоти у діетиловому ефірі. Ця реакція може проводитись у температурному інтервалі 50-250°C.



Як альтернатива, проміжні сполуки формули (IV(b)) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (X(b)) з оксихлоридом фосфору, трифлатним ангідридом або його функціональною похідною, за умов інертної щодо реакції атмосфери, такої як, наприклад, безкисневий аргон або азот. Ця реакція може проводитись у температурному інтервалі 20-150°C.

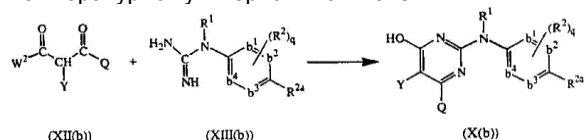


Проміжні сполуки формули (X(b)) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI(b)) або її функціональної похідної з проміжною сполукою формули (IX(b)). Дана реакція може проводитись без розчинника або у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, диглім, тетралін або подібному, в інертній щодо реакції атмосфері, такої як, наприклад, безкисневий аргон або азот, і, при потребі, у присутності основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, гідрид калію або подібний. Ця реакція може проводитись у температурному інтервалі 100-250°C.

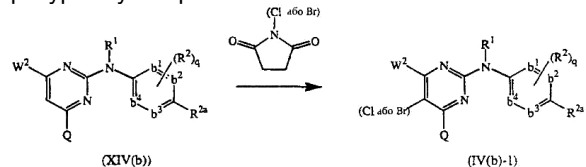


Проміжні сполуки формули (X(b)) можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XII(b)), де W^2 являє собою придатну групу, що відщеплюється, і Y та Q є такими, як визначено вище для сполук формули (I-B), з про-

міжною сполукою формули (XIII(b)) у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, етанол або подібному, та у присутності основи, такої як, наприклад, етоксид натрію або подібної, за умов інертної атмосфери, такої як, наприклад, безкисневий аргон або азот. Ця реакція може проводитись у температурному інтервалі 20-125°C.

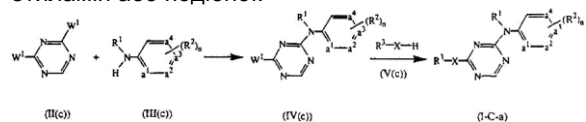


Зручний спосіб одержання проміжних сполук формули (IV(b)), де Y являє собою атом бром або хлору, зазначені сполуки подані формулою (IV(b)-1), включає введення атому бром або хлору у проміжну сполуку формули (XIV(b)) з використанням N-бромосукциніміду або N-хлоросукциніміду в інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, хлороформ, тетраглідрид вуглецю або подібному. Ця реакція може проводитись у температурному інтервалі 20-125°C.



Аналогічно до перетворення сполук формули (I-B), де Q являє собою галоген, у сполуки формули (I-B), де Q являє собою $-\text{NHR}^4$, можуть бути перетворені й проміжні сполуки формул (II(b)), (IV(b)) та (VII(b)).

Сполуки формули (I-C), де L являє собою радикал формули $-\text{X-R}^3$, зазначені сполуки подані формулою (I-C-a), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (II(c)), де W^1 являє собою придатну групу, що відщеплюється, наприклад, галоген, з амінною похідною формули (III(c)) в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, 1,4-діоксані або подібному, у присутності придатної основи, такої як триетиламінін; з наступною реакцією одержаної у такий спосіб проміжної сполуки формули (IV(c)) з проміжною сполукою формули (V(c)) в інертному щодо реакції розчиннику, такому як ацетонітрил, 1,4-діоксан або подібному, у присутності основи, такої як карбонат калію, гідрид натрію, N,N-діізопропіламінін або подібної.

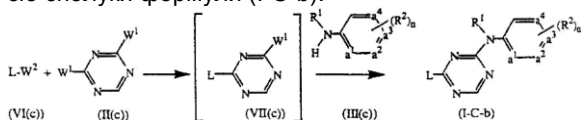


Порядок наведеної вище реакційної схеми може бути оберненим, тобто спочатку проміжна сполука формули (II(c)) може піддаватись реакції з проміжною сполукою формули (V(c)), і потім утворена в результаті проміжна сполука може реагувати з амінною похідною формули (III(c)); у такий спосіб утворюється проміжна сполука формули (I-C-a).

Продукти реакції можуть виділятись із реакційного середовища і, при потребі, піддаватись додатковому очищенню з використанням методів, що загальновідомі у даній галузі, таких як,

наприклад, екстракція, кристалізація, перегонка, розтирання та хроматографія.

Сполуки формули (I-C), де L являє собою заміщений, при потребі, C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, зазначені сполуки подані формулою (I-C-b), можуть бути одержані, поперше, приготуванням реагенту Грін'єра із проміжної сполуки формули (VI(c)), де W² являє собою придатний замісник, такий як галоген, наприклад, бром, у присутності магнію, в інертному щодо реакції розчиннику, такому як діетиловий ефір, та наступною реакцією зазначеного реагенту Грін'єра з проміжною сполукою формули (II(c)), де W¹ являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як галоген, наприклад, хлор, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, бензолі, з утворенням у такий спосіб проміжної сполуки формули (VII(c)). Дану реакцію можна зручно проводити в інертній атмосфері, наприклад, аргоні. Проміжна сполука (VII(c)) може бути виділена із реакційного середовища або піддана *in situ* подальшій реакції з проміжною сполукою формули (III(c)) в інертному щодо реакції розчиннику, такому як 1,4-діоксан, та у присутності придатної основи, такої як діізопропілетиламін або подібної, з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I-C-b).



Сполуки формули (I-C) можуть додатково одержуватись перетворенням сполук формули (I-C) одна в одну згідно з відомими у даній галузі реакціями групового перетворення.

Сполуки формули (I-C) можуть перетворюватись у відповідні N-оксидні форми з використанням способів, що описані вище.

Деякі з проміжних сполук, як зазначалось вище, можуть бути в наявності у продажу або можуть бути одержані згідно з відомими у даній галузі способами.

Сполуки формули (I-C) і деякі проміжні сполуки можуть мати один або більшу кількість стерео-генних центрів в їх структурі, присутніх у R або S конфігурації.

Сполуки формул (I-A), (I-B) або (I-C), що одержували згідно з наведеними вище способами, можуть бути синтезовані як суміш стереоізомерних форм, зокрема, у формі рацемічних сумішей енантіомерів, котрі можуть бути відокремлені один від одного з використанням відомих у даній галузі процедур розділення. Рацемічні сполуки формул (I-A), (I-B) або (I-C) можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні сольові форми шляхом реакції з придатною хіральною кислотою. Потім зазначені діастереомерні сольові форми розділяють, наприклад, методом селективної або фракційної кристалізації, і дані енантіомери вивільнюють звідти лугом. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формул (I-A), (I-B) або (I-C) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також одержані із відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних ма-

теріалів, за умови, що дана реакція здійснюється у стереоспецифічний спосіб. Коли потрібен специфічний стереоізомер, краще, коли зазначену сполуку синтезують з використанням стереоспецифічних методів одержання. У цих методах застосовуються енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Для фахівців у даній галузі зрозуміло, що в описаних вище процесах функціональні групи проміжних сполук, призначені для одержання сполук формул, мають бути, при потребі, заблоковані захисними групами.

Функціональні групи, котрі бажано піддавати захисту, включають гідрокси, аміно та карбонову кислоту. Придатні захисні групи для гідрокси включають триалкілсилільні групи (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), бензил та тетрагідрофураніл. Придатні захисні групи для аміно включають трет-бутилоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Придатні захисні групи для карбонової кислоти включають C₁₋₆алкіловий або бензиловий ефіри.

Протестування та депротектування функціональних груп може проводитись до або після здійснення реакційної стадії.

Детальний опис використання захисних груп поданий у роботі "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. By J.W.F. McOmie, Plenum press (1973) та "Protective Groups in Organic Synthesis" 2nd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley Interscience (1991).

Сполуки формул (I-A), (I-B) та (I-C) і проміжні сполуки формули (II'-a) несподівано виявили антиретровірусні властивості, зокрема, проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), котрий є етіологічним агентом синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) у людини. ВІЛ вірус переважно уражає людські Т-клітини і руйнує їх або змінює їх нормальне функціонування, зокрема, координацію імунної системи. В результаті, інфікований пацієнт має постійне зниження числа Т-клітин, властивості яких стають все більше аномальними. Таким чином, імунологічна захисна система нездатна протистояти інфекціям та неоплазмам, і ВІЛ інфікований суб'єкт звичайно вмирає від умовно-патогенних інфекцій, таких як пневмонія, або від раку. Інші стани, що асоціюються з ВІЛ інфекцією, включають тромбоцитопенію, розсіяний склероз, саркому Капоші та інфекційну хворобу центральної нервової системи, котра характеризується прогресуючою демієлінізацією, що спричиняє деменцію та симптоми, такі як прогресуюча дизартрія, атаксія та дезорієнтування. Крім того, ВІЛ інфекцію асоціюють також з периферичною невропатією, прогресуючою генералізованою лімфаденопатією (PGL) та СНІД-асоційованим комплексом (ARC).

Сполуки формул (I-A), (I-B) та (I-C) виявляють також активність проти ВІЛ-1 штамів, що набули резистентності до відомих у даній галузі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Вони також мають низьку (або зовсім не мають) сполучну здатність до α-1 кислотного глікопротеїну людини.

Фахівці у галузі лікування ВІЛ-інфекції можуть визначити ефективну добову кількість даної

сполуки, виходячи із результатів тестів, що наведені у даному тексті. Загалом, вважають, що ефективна добова кількість складає від 0,01мг/кг до 50мг/кг ваги тіла, краще, від 0,1мг/кг до 10мг/кг ваги тіла. Доречним може бути застосування потрібної дози у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше субдоз через відповідні інтервали протягом доби. Зазначені субدوزи можуть бути складені у вигляді стандартних дозових форм, що містять, наприклад, від 1 до 1000мг, зокрема, від 5 до 600мг активного інгредієнта на стандартну дозову форму, ще краще, від 200 до 400мг на стандартну дозову форму або від 5 до 200мг активного інгредієнта на стандартну дозову форму у залежності від конкретної застосованої сполуки.

Точне дозування та частота уживання залежать від конкретної застосованої сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C), особливостей стану, що піддається лікуванню, тяжкості стану, що піддається лікуванню, віку, ваги та загального фізичного стану конкретного пацієнта і також інших лікарських препаратів, що він може уживати, як це добре відомо фахівцям у даній галузі. Крім того, очевидно, що зазначена ефективна добова кількість може бути знижена або підвищена, у залежності від реакції суб'єкта, що піддається лікуванню, та/або у залежності від оцінки лікаря, що приписує зазначені сполуки даного винаходу. Тому наведені вище інтервали ефективних добових кількостей слугують лише директивами, і, як маєтись на думці, не обмежують у будь-якій мірі обсягу або застосування даного винаходу.

Сполуки формул (I-A), (I-B) або (I-C) можуть також використовуватись, у даному винаході у комбінації з іншою сполукою формули (I-A), (I-B) або (I-C) або з іншою антиретровірусною сполукою. Так, даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить (а) сполуку формули (I-A), (I-B) або (I-C), (b) іншу сполуку формули (I-A), (I-B) або (I-C), або іншу антиретровірусну сполуку, та (c) один або більше водорозчинних полімерів, як комбінований препарат для анти-ВІЛ лікування. Зазначені інші антиретровірусні сполуки можуть являти собою відомі антиретровірусні сполуки, такі як нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, наприклад, зідовудин (3'-азидо-3'-деокситимідин, AZT), діданозин (дидеокси інозин; ddI), залцитабін (дидеоксицитидин, ddC) або ламівудин (3'-тіа-2'-3'-дидеоксицитидин, 3TC) і таке подібне; ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як сурамін, фоскарнет-натрій (три-натрій фосфоно форміат), невірапін (11-циклопропіл-5,11-дигідро-4-метил-6Н-дипіридо[3,2-b : 2',3'-e][1,4]діазепін-6-он), суствіа (ефавіренз), такрин (тетрагідроаміноакридин) і таке подібне; сполуки ТІВО (тетрагідроімідазо[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 -APA (α -аніліно феніл ацетамід)-типу, наприклад, α -[(2-нітро-феніл)аміно]-2,6-дихлоробензол-ацетамід і таке подібне; TAT-інгібітори, наприклад, RO-5-3335 і таке подібне; інгібітори протеази, наприклад, індинавір, ритановір, сакиновір і таке подібне; NMDA рецепторні

інгібітори, наприклад, пентамідин; інгібітор α -глікозидази, наприклад, кастаноспермін і таке подібне; інгібітор РНКаз Н, наприклад, декстран (декстран сульфат) і таке подібне; або імуномодуючі агенти, наприклад, левамизол, тімопентин і таке подібне.

Вираз "тверда дисперсія" визначає систему у твердому стані (у протилежність рідкому або газуватому стану), що включає принаймні два компоненти, де один компонент є диспергованим у більшій або меншій мірі рівномірно у другому компоненті або компонентах. Коли зазначена дисперсія компонентів є такою, що дана система є хімічно та фізично однорідною або гомогенною, або складається з однієї фази, як це визначається у термодинаміці, така тверда дисперсія буде у подальшому називатись "твердим розчином". Тверді розчини є фізичними системами, яким віддається перевага, оскільки їх компоненти є легко біодоступними для організмів, якими вони уживаються. Цю перевагу можна, вірогідно, пояснити легкістю, з якою зазначені тверді розчини можуть утворювати рідкі розчини при контактуванні з рідким середовищем, таким як шлунковий сік. Легкість розчинення можна пояснити, принаймні частково, тим фактом, що енергія, котра потрібна для розчинення компонентів із твердого розчину, менше, ніж та, що потрібна для розчинення компонентів із кристалічної або мікрокристалічної твердої фази.

Вираз "тверда дисперсія" також включає дисперсії, що є менш гомогенними, аніж тверді розчини. Такі дисперсії не є хімічно та фізично однорідними або містять більше однієї фази. Наприклад, вираз "тверда дисперсія" також стосується частинок, що мають домени або невеликі області, де аморфна, мікрокристалічна або кристалічна (а), або аморфний, мікрокристалічний або кристалічний (b), або обидві фази дисперговані більш або менш рівномірно в другій фазі, що включає (а) або (b), або твердий розчин, котрий містить (а) та (b). Зазначені домени являють собою області в об'ємі частинок, що помітно вирізняються деякими фізичними властивостями, мають розміри, малі у порівнянні з розміром даної частинки як цілого, і рівномірно та випадково розподілені по даній частинці.

Як зазначалось вище, частинки даного винаходу також містять один або більшу кількість водорозчинних полімерів.

Водорозчинний полімер у частинках згідно з даним винаходом являє собою полімер, уявна в'язкість якого, у водному розчині при 20°C та 2% (вага/об'єм), дорівнює, переважно, від 1 до 5000мПа.с, краще, від 1 до 700мПа.с, найкраще, від 1 до 100мПа.с. Наприклад, водорозчинний полімер може вибиратись із групи, що включає

- алкілцелюлози, такі як метилцелюлоза,
- гідроксиалкілцелюлози, такі як гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза та гідроксибутилцелюлоза,
- гідроксиалкіл алкілцелюлози, такі як гідроксиетил метилцелюлоза та гідроксипропіл метилцелюлоза,

- карбоксиалкілцелюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза,
- солі лужних металів карбоксиалкілцелюлоз, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза,
- карбоксиалкілцелюлози, такі як карбоксиметилетилцелюлоза,
- карбоксиалкілцелюлозні ефіри,
- крохмалі,
- пектини, такі як натрій карбоксиметиламілопектин,
- хітинові похідні, такі як хітозан,
- ди-, оліго-, та полісахариди, такі як трегало-за, циклодекстрини та їх похідні, альгінова кислота, її амонійні солі та солі лужних металів, карагени, галактоманани, трагакант, агар-агар, гуміарабік, гуарова смола та ксантанова смола,
- поліакрилові кислоти та їх солі,
- поліметакрилові кислоти, їх солі та ефіри, метакрилатні сополімери,
- полівініловий спирт,
- поліалкіленоксиди, такі як поліетиленоксид та поліпропіленоксид, та сополімери етиленоксиду та пропіленоксиду.

Перевага віддається таким водорозчинним полімерам як Eudragit E® та гідроксипропіл метилцелюлози (HPMC).

Зазначений Eudragit E® (Rohm GmbH, Germany) являє собою аміноалкіл метакрилатний сополімер, більш конкретно, полі(бутил метакрилат, (2-диметиламіноетил)метакрилат, метил метакрилат) (1 : 2 : 1). Цей базовий поліметакрилат розчиняється у шлунковій рідині до pH5. Перевага віддається Eudragit E® 100, що являє собою твердий Eudragit E®, котрий не містить розчинника.

Зазначені HPMC містять достатню кількість гідроксипропільних та метокси груп, що забезпечують їх водорозчинність. HPMC, що мають ступінь метоксизаміщення від приблизно 0,8 до приблизно 2,5 і гідроксипропільне молярне заміщення від приблизно 0,05 до приблизно 3,0, є, загалом, водорозчинними. Ступінь метоксизаміщення відповідає середньому числу метил-ефірних груп, що приходить на ангідроглюкозну одиницю молекули целюлози. Гідроксипропільне молярне заміщення відповідає середньому числу молей пропіленоксиду, що прореагувало з кожною ангідроглюкозною одиницею молекули целюлози. Гідроксипропіл метилцелюлоза є прийнятою у США назвою гіпромелози (див. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29th edition, page 1435). У чотирьохцифровому числі "2910" перші дві цифри відповідають приблизному відсотку метоксильних груп, третя та четверта цифри відповідають приблизному відсотковому складу гідроксипропоксильних груп; 5мПа.с відповідає уявній в'язкості 2% розчину при 20°C.

Молекулярна вага HPMC звичайно впливає як на профіль виділення розмолотого екструдату, так і на його фізичні властивості. Тому потрібний профіль виділення можна передбачити шляхом вибору HPMC відповідної молекулярної ваги; для швидкого виділення активного інгредієнта із частинок перевага віддається полімеру низької молекулярної ваги. HPMC високої молекулярної ваги, як ма-

ється на думці, дасть лікарську форму тривалого виділення.

Молекулярна вага водорозчинного целюлозного ефіру виражається, загалом, через уявну в'язкість при 20°C водного розчину, що містить два відсотки за вагою зазначеного полімеру. Придатні НРМС включають полімери, в'язкість яких складає від приблизно 1 до приблизно 100мПа.с, зокрема, від приблизно 3 до приблизно 15мПа.с, краще, приблизно 5мПа.с. Типом НРМС, який має в'язкість 5мПа.с і якому віддається найбільша перевага, є комерційний НРМС 2910 5мПа.с, оскільки він дає частинки, із яких можна приготувати препарати сполук формул (I-A), (I-B) або (I-C) для перорального застосування, як це буде розглянуто нижче та в експериментальному розділі.

Вагове відношення (а) (тобто антивірусної сполуки) : (b) (тобто водорозчинного полімеру) знаходиться у межах від 1:1 до 1:899, краще, від 1:1 до 1:100, ще краще, від 1:1 до 1:5. У випадку (сполука формули (I-A), (I-B) або (I-C)) : (НРМС 2910 5мПа.с) зазначене відношення переважно варіює від приблизно 1:1 до приблизно 1:3, і оптимально складає приблизно 1:1,5 (або 2:3). Найбільш придатне вагове відношення сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) до водорозчинного полімеру(ів) може бути визначене фахівцем у даній галузі шляхом прямого експерименту. Нижчу межу визначають із практичних міркувань. Дійсно, при заданій терапевтично ефективній кількості сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) (від приблизно 1мг до приблизно 1000мг на стандартну дозу, краще, до приблизно 200мг - 400мг або 5-200мг на стандартну дозу), нижчу межу даного відношення визначають за максимальною кількістю суміші, що може бути перероблена в одну дозову форму практичного розміру. Коли відносна кількість водорозчинного полімеру занадто висока, абсолютна кількість суміші, що потрібна для досягнення терапевтичного рівня, буде занадто великою для формування однієї капсули або таблетки. Таблетки, наприклад, мають максимальну вагу приблизно 1г, і екструдат може складати максимально приблизно 90% (вага/вага). Отже, нижча межа кількості сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) відносно водорозчинного полімеру буде приблизно 1:899 (1мг сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) + 899мг водорозчинного полімеру).

З іншого боку, якщо дане відношення занадто високе, це означає, що кількість сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) відносно велика у порівнянні з кількістю водорозчинного полімеру, і тоді є ризик, що сполука формули (I-A), (I-B) або (I-C) не розчиниться у достатній мірі в даному водорозчинному полімері, і тому не буде досягнута бажана біодоступність. Ступінь розчинення сполуки у водорозчинному полімері часто можна проконтролювати візуально: якщо даний екструдат прозорий, то висока вірогідність того, що ця сполука цілком розчинилась у даному водорозчинному полімері. Слід розуміти, що верхня межа 1:1 для деяких сполук формул (I-A), (I-B) або (I-C) та деяких водорозчинних полімерів може бути занижена. Оскільки це можна легко встановити, правда за умов досить тривалих експериментів, то тверді дисперсії,

де відношення (а) : (b) перевищує 1:1, також, як мається на думці, входять у обсяг даного винаходу.

Частинки згідно з даним винаходом можуть бути одержані, по-перше, шляхом приготування твердої дисперсії компонентів і, при потребі, наступного подрібнення або розмелювання цієї дисперсії. Для приготування твердих дисперсій існує різновид способів, включаючи екструзію із розплаву, розпилювальне сушіння та розчинення-випаровування, перевага віддається екструзії із розплаву.

Процес екструзії із розплаву включає наступні стадії:

- a) змішування компонентів (а) та (b),
- b) змішування, при потребі, добавок з отриманою у такий спосіб сумішшю,
- c) нагрівання отриманої у такий спосіб суміші до одержання гомогенного розплаву,
- d) продавлювання одержаного у такий спосіб розплаву через одну або більше фільтрів, e) охолодження даного розплаву до його твердіння.

Терміни "розплав" та "плавлення" мають інтерпретуватись у широкому сенсі. Для наших цілей ці терміни означають не тільки перехід із твердого стану у рідкий стан, але можуть також стосуватись переходу у склоподібний стан або високоеластичний стан, і в якому один із компонентів даної суміші може бути включений більш-менш гомогенно в об'єм другого. В особливих випадках один компонент плавиться, і другий компонент(и) розчиняється у даному розплаві, утворюючи у такий спосіб розчин, котрий при охолодженні може утворити твердий розчин з поліпшеними властивостями щодо розчинення.

Одним із найважливіших параметрів екструзії із розплаву є температура, при якій працює екструдер. Як було встановлено, робоча температура може варіювати від приблизно 20°C до приблизно 300°C, краще, від приблизно 70°C до приблизно 250°C. Нижня температурна межа залежить від розчинності сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) у водорозчинному полімері та від в'язкості даної суміші. Коли сполука формули (I-A), (I-B) або (I-C) характеризується неповною розчинністю у даному водорозчинному полімері, даний екструдат не буде мати потрібної біодоступності; коли в'язкість даної суміші занадто висока, процес екструзії із розплаву буде утруднений. При температурах вище 300°C водорозчинний полімер може розкладатися до неприйнятного рівня. Слід зазначити, що при температурах до 300°C розкладу сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) можна не боятися. Фахівець у даній галузі легко визначить найбільш придатний температурний інтервал, в якому треба працювати.

Швидкість проходження також має важливе значення, оскільки навіть при відносно низьких температурах водорозчинний полімер може почати розкладатися, якщо він занадто довго контактує з нагрівальним елементом.

Зрозуміло, що фахівець у даній галузі зможе оптимізувати параметри процесу екструзії із розплаву у вищезазначених межах. Робочі температури також визначаються типом екструдера або

конфігурацією екструдера даного типу, що застосовуються. Більшу частину енергії, що потрібна для плавлення, перемішування та розчинення сполук в екструдері, можуть забезпечити нагрівальні елементи. Проте, третя матеріалу всередині даного екструдера може також запровадити значну кількість енергії і надати допомогу в утворенні гомогенного розплаву компонентів.

Фахівець у даній галузі легко вибере найбільш придатний екструдер, такий як, наприклад, одношнековий, здвоєний екструдер або багатощнековий екструдер, для одержання предмета даного винаходу.

Розпилювальне сушіння розчину компонентів також дає тверду дисперсію зазначених компонентів і може бути використане як альтернатива процесу екструзії із розплаву, зокрема, у тих випадках, де водорозчинний полімер недостатньо стійкий до умов екструзії, і де залишковий розчинник може ефективно вилучатись із твердої дисперсії. Ще один можливий варіант одержання полягає у приготуванні розчину даних компонентів, виливанні зазначеного розчину на велику поверхню для утворення тонкої плівки та випаровуванні з неї розчинника.

Твердодисперсний продукт розмелюється або подрібнюється до частинок з розміром менше 1500мкм, краще, менше 400мкм, ще краще, менше 250мкм, і найкраще, менше 125мкм. Розмір частинок виявився важливим фактором, що визначає швидкість, з якою може здійснюватись виробництво даної лікарської форми у великих обсягах. Наприклад, для капсул розмір частинок може варіювати, переважно, у межах від 100 до 1500мкм; для таблеток розмір частинок складає, переважно, менше 250мкм. Чим менше розмір частинок, тим більшою може бути швидкість таблетування без погіршення якості таблеток. Розподіл частинок за розмірами є таким, що більше 70% частинок (визначено за вагою) мають діаметри, що знаходяться у межах від приблизно 50мкм до приблизно 1400мкм, зокрема, від приблизно 50мкм до приблизно 200мкм, більш конкретно, від приблизно 50мкм до приблизно 150мкм, і ще більш конкретно, від приблизно 50мкм до приблизно 125мкм. Частинки із зазначеними розмірами можуть бути одержані шляхом їх просівання через номінальні стандартні випробувальні сита, як це описано у CRC Handbook, 64th ed., page F-114. Номінальні стандартні сита характеризуються значеннями розміру чарунки (мкм), DIN 4188 (мм), ASTM E1 1-70 (No), Tyler® (меш) або BS 410 (меш). У даному описі та у наступній формулі винаходу розміри частинок подані з посиланням на розмір чарунки умкм та на відповідний номер сита у стандарті ASTM E11-70.

Перевага віддається частинкам, де сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) знаходяться у некристалічній фазі, оскільки їм притаманна більша швидкість розчинення, ніж тим, де частина або всі сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) знаходяться у мікрористалічній або кристалічній формі.

Перевага віддається твердій дисперсії у формі твердого розчину, що включає (а) та (b). Як альтернатива, вона може бути у формі дисперсії,

де аморфна чи мікрокристалічна (а) або аморфний чи мікрокристалічний (b) дисперговані більш-менш рівномірно у твердому розчині, що включає (а) та (b).

Частинками, яким віддається перевага, є такі, що одержують екструзією із розплаву компонентів, подрібненням та, при потребі, просіванням. Більш конкретно, даний винахід стосується частинок, що складаються із твердого розчину, котрий включає дві вагових частини сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) та три вагових частини гідроксипропіл метилцелюлози HPMS 2910 5мПа.с, що одержують змішуванням зазначених компонентів, екструзуванням із розплаву даної суміші при температурі у межах 20-300°C, подрібненням екструдату та, при потребі, просіванням отриманих у такий спосіб частинок. Даний спосіб одержання легко реалізується і дає частинки сполук формули (I-A), (I-B) або (I-C), що не містять органічного розчинника.

Описана вище частинка може додатково включати один або більшу кількість фармацевтично прийнятних наповнювачів, таких як, наприклад, пластифікатори, коригенти, барвники, консерванти і таке подібне. Зазначені наповнювачі не повинні бути теплочутливими, іншими словами, вони не повинні виявляти будь-якої помітної деградації або розкладу при робочих температурах екструдера.

У поточних препаратах (сполука формули (I-A), (I-B) або (I-C) : HPMS 2910 5мПа.с) кількість пластифікатора, переважно, мала, близько 0-15% (вага/вага), краще, менше 5% (вага/вага). Проте у випадку інших водорозчинних полімерів пластифікатори можуть використовуватись у відмінних, часто більших кількостях, оскільки пластифікатори, як зазначено нижче, знижують температуру, при якій утворюється розплав (а), (b) та пластифікатора, і таке зниження точки плавлення має переваги, коли даний полімер характеризується обмеженою термостійкістю. Придатні пластифікатори є фармацевтично прийнятними і включають поліспирти низької молекулярної ваги, такі як етиленгліколь, пропіленгліколь, 1,2-бутиленгліколь, 2,3-бутиленгліколь, стиролгліколь; поліетиленгліколи, такі як діетиленгліколь, триетиленгліколь, тетраетиленгліколь; інші поліетиленгліколи з молекулярною вагою нижче 1000г/моль; поліпропіленгліколи з молекулярною вагою нижче 200г/моль; гліколеві ефіри, такі як монопропіленгліколь моноізопропіловий ефір; пропіленгліколь моноетиловий ефір; діетиленгліколь моноетиловий ефір; пластифікатори ефірного типу, такі як сорбітоллатат, етиллактат, бутиллактат, етилгліколят, алілгліколят; та аміни, такі як моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, моноізопропаноламін; триетилентетраамін, 2-аміно-2-метил-1,3-пропандіол і таке подібне. Із перелічених сполук перевага віддається низькомолекулярним поліетиленгліколям, етиленгліколю, низькомолекулярним поліпропіленгліколям і особливо пропіленгліколю.

Після одержання екструдату він може бути підданий розмелюванню та просіванню, і може бути використаний як інгредієнт для виготовлення лікарських форм.

Із частинок даного винаходу можуть бути складені лікарські форми, що включають терапев-

тично ефективну кількість частинок. Хоча у першу чергу передбачені лікарські форми для перорального застосування, такі як таблетки та капсули, частинки даного винаходу можуть також використовуватись для виготовлення лікарських форм для, наприклад, ректального застосування. Лікарськими формами, яким віддається перевага, є такі, що адаптовані до перорального уживання і виготовлені у формі таблеток. Вони можуть бути виготовлені з використанням звичайних способів таблетування зі звичайними інгредієнтами або наповнювачами, і з допомогою звичайних таблеткових машин. Як зазначалось вище, ефективна антивірусна доза сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) варіює від приблизно 1мг до приблизно 1000мг на стандартну дозу, і краще, до приблизно 200-400мг, або від 5 до 200мг на стандартну дозу, у залежності від конкретної сполуки, що використовується. Коли вважають, що вагове відношення (а): (b) складає, максимально, 1:1, тоді одна дозова форма буде мати вагу від 10 до 800мг. Для полегшення ковтання такої лікарської форми ссавцем бажано надати їй, зокрема таблетці, відповідну форму. Тому таблетки, що комфортно ковтаються, мають видовжену форму, а не круглу. Особлива перевага віддається двоопуклим сплюсненим таблеткам. Як розглянуто більш детально нижче, плівкове покриття на даній таблетці також сприяє легкості її ковтання.

Таблетки, що дають швидке вивільнення сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) при пероральному проковтуванні і що мають високу біодоступність, створюють у такий спосіб, що вони швидко піддаються дезінтеграції у шлунку (миттєве виділення), і що частинки, котрі вивільнюються при цьому і не злипаються, тобто не піддаються коалесценції, забезпечують високу локальну концентрацію сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) і дають шанс, що дані ліки будуть осаджені (біодоступність). Бажаний ефект може бути досягнутий шляхом гомогенного розподілу зазначених частинок у суміші дезінтегратора та розріджувача.

Придатними дезінтеграторами є такі, що мають великий коефіцієнт розширення. Прикладами їх слугують гідрофільні, нерозчинні або слабозрозчинні у воді зшиті полімери, такі як кросповідон (зшитий полівінілпіролідон) та кроскармелоза (зшита натрій карбоксиметилцелюлоза). Кількість дезінтегратора у таблетках з швидким виділенням згідно з даним винаходом може варіювати від приблизно 3 до приблизно 15% (вага/вага) і краще, від приблизно 7 до 9%, зокрема, приблизно 8,5% (вага/вага). Є тенденція до збільшення кількості дезінтегратора у таблетках для забезпечення того, що частинки розподіляться по великому об'єму вмісту шлунка після проковтування. Оскільки дезінтегратори за своєю природою дають препарати тривалого виділення, коли вони застосовуються у масі, краще розводити їх інертною речовиною, що називається розріджувач або наповнювач.

Як розріджувачі або наповнювачі можуть застосовуватись різні матеріали. Прикладами слугують безводні або отримані розпилювальним сушінням лактоза, цукроза, декстроза, маніт, сорбіт, крохмаль, целюлоза (наприклад, мікрокристалічна

целюлоза Aviscel™), дигідратований або безводний двохосновний фосфат кальцію, та інші, відомі у даній галузі речовини, і їх суміші. Перевага віддається комерційній, отриманій розпилювальним сушінням суміші моногідрату лактози (75%) та мікрокристалічної целюлози (25%), що є у продажу під назвою Microcelas™. Кількість розріджувача або наповнювача у таблетках може звичайно варіювати від приблизно 20% до приблизно 40% (вага/вага) і краще, від приблизно 25% до приблизно 32% (вага/вага).

Дана таблетка може включати різновид одного або більшої кількості інших звичайних наповнювачів, таких як зв'язувальні речовини, буферні агенти, мастила, речовини, що поліпшують ковзання, загусники, підсолоджувачі, коригенти та барвники. Деякі наповнювачі можуть виконувати множину функцій.

Мастила та речовини, що поліпшують ковзання, можуть застосовуватись у виробництві деяких лікарських форм, і звичайно використовуються у виробництві таблеток. Прикладами мастил та речовин, що поліпшують ковзання, слугують гідровані рослинні олії, наприклад, гідрована бавовняна олія, стеарат магнію, стеаринова кислота, натрій лаурил сульфат, магній лаурил сульфат, колоїдний кремнезем, тальк, їх суміші та інші, відомі у даній галузі речовини. Інтересними мастилами та речовинами, що поліпшують ковзання, є магній стеарат та суміші магнію стеарату з колоїдним кремнеземом. Мастилом, якому віддається перевага, є гідрована рослинна олія типу I, найбільша перевага віддається гідрованій, дезодорованій бавовняній олії (є у продажу від фірми Karlshamns під назвою Akofine NF™ (раніше називалась Sterotex™)). Мастила та речовини, що поліпшують ковзання, загалом складають від 0,2 до 7,0% від повної ваги таблетки.

Інші наповнювачі, такі як барвники та пігменти, також можуть увходити у таблетки даного винаходу. Барвники та пігменти включають діоксид титану та фарби, що придатні для уживання. Барвник є необов'язковим інгредієнтом таблетки даного винаходу, але коли він застосовується, то може міститися у кількості до 3,5% від повної ваги таблетки.

Коригенти є необов'язковими у даних композиціях і можуть вибиратись із синтетичних ароматичних масел та ароматизаторів або природних олій, екстрактів з листя рослин, квіток, фруктів і так далі, та їх комбінацій. Вони можуть включати коричну олію, олію грушанки, олію м'яти перечної, лаврову олію, анісову олію, евкаліптову та чебрецеву олії. Також корисними як коригенти є ваніль, сік цитрусових, включаючи лимон, апельсин, виноград, липа та грейпфрут, і фруктові есенції, включаючи яблучну, бананову, грушеву, персикову, суничну, малинову, вишневу, сливову, ананасову, абрикосову і так далі. Кількість коригента може залежати від ряду чинників, включаючи бажаний органолептичний ефект. Загалом, коригент буде присутнім у кількості від приблизно 0% до приблизно 3% (вага/вага).

Як відомо у даній галузі, таблеткові суміші можуть бути піддані сухому або мокрому гранулю-

ванню перед таблетуванням. Процес таблетування сам по собі є стандартним і легко здійснюється шляхом формування таблеток із бажаної суміші інгредієнтів у відповідну форму з використанням звичайного таблеткового преса.

Таблетки даного винаходу можуть додатково покриватись плівкою для поліпшення смаку, надання легкості ковтання та гарного вигляду. У даній галузі відомо багато придатних полімерних матеріалів для нанесення плівкових покриттів. Матеріалом для плівкового покриття, якому віддається перевага, є гідроксипропіл метилцелюлоза HPMS, особливо HPMS 2910 5мПа.с. Також можуть використовуватись й інші придатні для утворення плівкових покриттів полімери, включаючи гідроксипропілцелюлозу та акрилатметакрилат сополімери. Окрім плівкоутворюючого полімера плівкове покриття може додатково містити пластифікатор (наприклад, пропіленгліколь) та, при потребі, пігмент (наприклад, діоксид титану). Плівкоутворююча суспензія може також містити тальк як антиадгезив. У таблетках швидкого виділення згідно з даним винаходом плівкове покриття складає менше приблизно 3% (вага/вага) від загальної ваги таблетки.

Лікарські форми, яким віддається перевага, є такими, де вага частинок складає, принаймні, 40% від повної ваги усієї лікарської форми, вага розріджувача варіює від 20 до 40%, і вага дезінтегратора варіює від 3 до 10%, решту складає один або кілька наповнювачів, що були описані вище.

Даний винахід стосується також способу одержання частинок як описано вище, що включає змішування компонентів, екструзію зазначеної суміші при температурі у межах 20-300°C, подрібнення екструдату та, при потребі, просівання частинок.

Даний винахід також стосується твердих дисперсій, що одержують екструзією із розплаву (а) сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) або одного із її стереоізомерів, або суміші двох або більше стереоізомерів даної сполуки, і (с) одного або більшої кількості фармацевтично прийнятних водорозчинних полімерів.

Ще одним предметом даного винаходу є запровадження способу одержання лікарської форми як описано вище, що включає змішування терапевтично ефективної кількості частинок як описано вище, з фармацевтично прийнятними наповнювачами та пресування зазначеної суміші у таблетки або заповнення зазначеною сумішшю капсул.

Крім того, даний винахід стосується частинок як описано вище для використання при виготовленні лікарської форми для перорального введення ссавцю, що потерпає від вірусної інфекції, де перевага віддається одноразовому добовому введенню зазначеному ссавцю такої одноразової лікарської форми.

Даний винахід також стосується способу лікування вірусної інфекції у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю ефективної антивірусної кількості сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C), краще, в одноразовій пероральній дозовій формі, котра може вводитись один раз на добу.

Даний винахід також стосується фармацевтичної упаковки, що придатна для продажу у комерційному секторі, котра включає контейнер, пероральну лікарську форму сполуки формули (I-A), (I-B) або (I-C) як описано вище та відповідну письмову інструкцію.

Наступні приклади мають на меті проілюструвати даний винахід.

Експериментальна частина

1. Сполуки формули (I-A)

1.A. Одержання проміжних сполук

Приклад 1.A1

а) Розчин 2,6-дихлоробензилхлориду (0,102 моль) у 1,1-діетиловому ефірі (10мл) додавали по краплях до магнію (0,102 моль) у 1,1-діетиловому ефірі (60мл). Дану реакцію ініціювали шляхом додавання 2 крапель 1,2-диброметану. Після зникнення більшої частини магнію додавали 2,4,6-трихлоропіримідин (0,051 моль) у 1,1-діетиловому ефірі (30мл). Дану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали, і залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан } 1/2$). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 3,3г (21%) 2,4-дихлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]піримідину (проміжна спол.1; точка плавлення (Тпл.): 106-107°C). (b) Проміжну сполуку (1) (0,0081 моль) у 2-пропанолі (100мл) нагрівали до повного розчинення. Потім даний розчин переносили у трубку високого тиску, і протягом 20 хвилин барботували газуватий NH_3 . Потім дану суміш нагрівали до 80°C протягом 16 годин. Розчинник випарювали з утворенням залишку двох сполук: 2-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідинаміну (проміжна сполука 2) та 4-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідинаміну (проміжна сполука 3).

Приклад 1.A2

а) Сечовину (0,03 моль) додавали до суміші (±)-етил 2,6-дихлоро-феніл-α-метил-β-оксобутаноату (0,02 моль) у NaOC_2H_5 в етанолі, (1M; 0,040 моль; 40мл). Дану реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом ночі. Розчинник випарювали, додавали воду, і суміш нейтралізували 0,3N HOAc . Осад відфільтровували, потім розтирали з ефіром і потім з H_2O , потім відфільтровували та висушували з одержанням 2,2г (39%) 6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метил-2,4(1H, 3H)-піримідиндіону (проміжна сполука 4).

б) Суміш проміжної сполуки (4) (0,0095 моль) у фосфорилхлориді (50мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом ночі. Потім надлишок фосфорилхлориду випарювали. До залишку додавали льодяну воду. Утворений білий осад відфільтровували та висушували. Залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 2,06г (67%) 2,4-дихлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-5-метилпіримідину (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) одержували із проміжної сполуки 5 згідно з процедурами, що описані у прикладі A1b.

Приклад 1.A3

а) До розчину 2,6-дихлоробензолетанімідаміду HCl (1:1), (0,0042 моль) в етанолі (20мл), що перемішувався, додавали по краплях спочатку розчин натрію (0,013 моль) в етанолі (10мл), потім діетиловий ефір пропандикислоти (0,0109 моль). Дану реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 4 годин і потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після додавання другого еквівалента діетилового ефіру пропандикислоти (при перемішуванні та нагріванні із оберненим холодильником протягом ночі) розчинник випарювали, і залишок розчиняли у воді та підкислювали 1N HCl . Тверду речовину відфільтровували, промивали водою та висушували з одержанням 0,87г (76,4%) 2-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4,6-піримідиндіолу (проміжна сполука 8).

б) 6-хлоро-2-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідинамін (проміжна сполука 9) одержували із проміжної сполуки 8 згідно з процедурами, що описані у прикладі A1b), A2b) & A2c).

Приклад 1.A4

4-аміно-1-бутанол (1,57мл) додавали до розчину проміжної сполуки (1) (0,008 моль) у 1,4-діоксані (20мл) під атмосферою аргону. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали. Залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюенту: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: від 100/0 до 98/2). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 2,05г суміші 4-[(2-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідиніл)аміно]-1-бутанолу (проміжна сполука 10) та 4-[[4-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл)аміно]-1-бутанолу (проміжна сполука 11).

Приклад 1.A5

а) Гідроксид калію/етанол (10%; 0,035 моль) додавали до розчину 2,6-дихлорофенолу (0,035 моль) у тетрагідрофурані (100мл). Дану суміш перемішували, і додавали 2,4,6-трихлоропіримідин (0,044 моль). Суміш перемішували протягом ночі при 60°C. Реакцію гасили 1N розчином NaOH . Водні шари екстрагували EtOAc кілька разів, і потім органічні шари поєднували та промивали 3N NaOH і насиченим NaCl , висушували та концентрували. Залишок піддавали рекристалізації із $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексану}$. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 5,98г 2,4-дихлоро-6-(2,6-дихлорофенокси)піримідину (55%) (проміжна сполука 12).

б) Реакція в атмосфері аргону. 2,4,6-триметиланілін (0,0678 моль) додавали до 2,4-дихлоропіримідину (0,0664 моль) у 1,4-діоксані (100мл). Додавали N,N-ді(1-метилетил)етанамін (0,0830 моль). Дану реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 4 днів, і розчинник випарювали. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 , промивали насиченим розчином NaHCO_3 , потім осушували (Na_2SO_4), фільтрували,

і розчинник випарювали з одержанням 17,1г твердого залишку. Цю тверду речовину розчиняли у CH_2Cl_2 :гексан (1:1; 150мл), і утворений в результаті розчин концентрували до 100мл, потім фільтрували. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на KP-Sil (елюент: CH_2Cl_2). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Менш полярну фракцію розмішували у CH_2Cl_2 протягом 3 годин та фільтрували з одержанням 0,44г 4-хлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-2-піримідиндіаміну (проміжна сполука 10). Другу фракцію піддавали рекристалізації із ацетонітрилу, відфільтровували та висушували з одержанням 2-хлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піримідиндіаміну (проміжна сполука 14).

Приклад 1.A6

Піридин (1мл) додавали до суміші 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,00135 моль) у CH_2Cl_2 (19мл). На льодяній бані по краплях додавали розчин хлороетаноїл хлориду (0,001375 моль) у CH_2Cl_2 (0,5мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Знову додавали хлороетаноїл хлорид (0,00625 моль) у CH_2Cl_2 (0,5мл). Дану суміш витримували у холодильнику протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок обробляли насиченим розчином Na_2CO_3 , і дану суміш піддавали екстракції CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушували, фільтрували та концентрували. Залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 0,22г (36,5%) 2-хлоро-N-[6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-[[4-ціанофеніл]аміно]-4-піримідиніл]ацетаміду (проміжна сполука 13).

Приклад 1.A7

Суміш 4-[[4-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,005 моль) та нітрил тетрафтороборату (0,0025 моль) в ацетонітрилі (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Даний матеріал гасили насиченим бікарбонатом (50мл) на потрісканому льоду. Суміш витримували до досягнення нею кімнатної температури, і жовту тверду речовину відфільтровували. Дану тверду речовину адсорбували на кремнеземі та очищали методом колонкової хроматографії (елюент: 30%, 50%, 60%, 70% CH_2Cl_2 у гексанах). Розчинник потрібної фракції випарювали, і залишок висушували з одержанням 0,89г (64%) 3-нітро-4-[[4-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 15).

Приклад 1.A8

Суміш 2,6-дихлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піримідиндіаміну (0,00376 моль) у 2,0 М розчині NH_3 у 2-пропанолі (25мл) та 0,5 М розчину NH_3 у діоксані (25мл) нагрівали у трубці високого тиску при 110-115°C протягом 24 годин. Розчинник випарювали, і залишок піддавали хроматографуванню на Biotage (елюент: 1:1 CH_2Cl_2 :гексан). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням суміші 0,523г 2-хлоро-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-4,6-піримідиндіаміну (проміжна сполука 53) та 0,101г 6-хлоро-N4-(2,4,6-

триметилфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (проміжна сполука 16).

Приклад 1.A9

а) 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазин (0,07440 моль) і тетрагідрофуран (100мл) поєднували та охолоджували до -75°C і атмосфері Ar . Додавали 4-амінобензонітрил (0,07440 моль), і розчин перемішували протягом 4 годин при -75°C. По краплях додавали триетиламін (0,07440 моль), і дану реакційну суміш витримували для повільного нагрівання до кімнатної температури та перемішували протягом 3 днів. Після додавання 1,4-діоксану (100мл) утворений в результаті осад збирали шляхом фільтрації, промивали тетрагідрофураном та висушували з одержанням 12,74г 4-[[4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 17).

б) NaH (0,0113 моль), CH_3CN (30мл) та 2,6-дихлорофенол (0,0113 моль) поєднували і перемішували протягом 15 хвилин і атмосфері Ar . Додавали проміжну сполуку (17) (0,0113 моль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Дану реакційну суміш гасили льодяною водою (30мл) та фільтрували. Осад, що утворився у фільтраті, відфільтровували. Одержану в результаті тверду речовину промивали H_2O та CH_3CN , потім висушували з одержанням 0,62г (14,0%) 4-[[4-хлоро-6-(2,6-дихлорофенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 18).

с) N,N-діізопропілетиламін (0,00714 моль) додавали до розчину 2-хлоро-6-метилбензоламіну (0,00714 моль) у 1,4-діоксані (20мл) під течією Ar . Додавали розчин проміжної сполуки (17) (0,00714 моль) у 1,4-діоксані (5мл). Дану реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 24 годин. Розчинник випарювали, і додавали CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , і утворений в результаті осад відфільтровували з одержанням 0,56г (21,1%) 4-[[4-хлоро-6-[(2-хлоро-6-метилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 19).

Приклад 1.A10

а) 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазин (0,0266 моль) додавали до 1,4-діоксану (50мл) в атмосфері Ar . Даний розчин перемішували допоки він не ставав гомогенним, потім додавали 2,6-дихлоробензоламін (0,0266 моль) та K_2CO_3 (0,0362 моль). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Розчинник випарювали. До залишку додавали воду, і водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар промивали розсоллом, осушували карбонатом калію, фільтрували, і фільтрат випарювали з одержанням 7,52г (91,2%) N-(2,6-дихлорофеніл)-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-аміну (проміжна сполука 20).

б) 1,4-діоксан (50мл), 4-ціаноанілін (0,0243 моль) та N,N-діізопропілетиламін (0,0243 моль) додавали до проміжної сполуки (20) (0,0243 моль) в атмосфері Ar . Дану реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 1 тижня. Реакційну суміш охолоджували, розчинник випарювали, і залишок розчиняли в

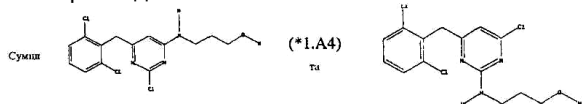
етилацетаті. Органічну фазу промивали насиченим розчином NaHCO_3 та розсолем, осушували карбонатом калію, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок перемішували у суміші CH_2Cl_2 та насиченого NaHCO_3 , і осад фільтрували з одержанням 2,26г (23,8%) 4-[[4-хлоро-6-[(2,6-дихлорофеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 21).

Приклад 1.A11

Смоли Rink Amide resin (15г; Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, California; Product No. 01-64-0013) промивали у реакційній склянці CH_2Cl_2 (100мл), N,N-диметилформамідом (200мл), і додавали N,N-диметилформамід:піперидин (150мл:50мл). Дану суміш збовтували протягом 2 годин, промивали N,N-диметилформамідом, CH_2Cl_2 та диметилсульфоксидом. Додавали проміжну сполуку (17) (0,06 моль), N,N-діізопропілетиламін (10,5мл) та диметилсульфоксид (200мл), і реакційну суміш збовтували протягом трьох днів, потім промивали N,N-диметилформамідом та CH_2Cl_2 з одержанням зв'язаної зі смолою проміжної сполуки (17).

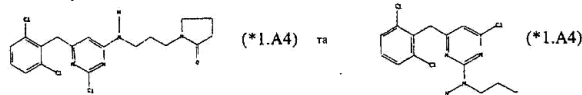
1.B. Одержання сполук формули (I-A)

Приклад 1.B1



(*1.A4) (0,004 моль) і 4-аміно-бензонітрил (0,0084 моль) поєднували у герметизованій пробірці і нагрівали протягом 16 годин при 160°C під аргонном. Дану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розчиняли у $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 (20мл), і додавали 5г силікагелю. Після випарювання розчинника залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюенту: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: від 100/0 до 97/3). Потрібну фракцію збирали, і розчинник випарювали з одержанням 0,31г (18,1%) 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[(3-гідроксипропіл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 4). (* вказує номер прикладу, згідно з яким була синтезована дана проміжна сполука).

Приклад 1.B2

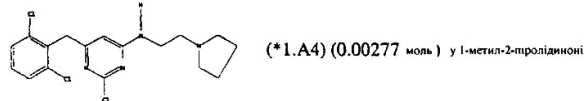


(0,00399 моль) і 4-амінобензонітрил (0,0012 моль) у 1-метил-2-піролідіноні (3мл) перемішували протягом 16 годин при 130°C під аргонном. Потім дану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (200мл). Утворений осад перемішували протягом 16 годин та відокремлювали шляхом фільтрації через целіт. Залишок розчиняли у $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10%, 200мл), осушували над K_2CO_3 , фільтрували та випарювали. Утворений в результаті матеріал додатково очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюенту: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: від 100/0 до 95/5). Потрібну фракцію збирали, і розчинник випарювали з одержанням 0,43г (21,7%) 4-[[6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-[[3-(2-оксо-1-

піролідініл)пропіл]аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (Тпл. $104-114^\circ\text{C}$).

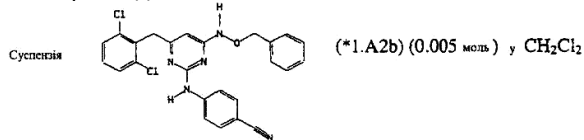
Приклад 1.B3

HCl /діетиловий ефір (1N; 2,77мл) перемішували у розчині



(4мл) в атмосфері N_2 . Реакційну суміш нагрівали протягом 5 хвилин. Потім додавали 4-амінобензонітрил (0,0061 моль), і реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розводили етилацетатом (10мл). Органічний шар промивали NaOH (1N; 2 x 100мл), розсолем (50мл), відповідно, осушували, фільтрували, і фільтрат випарювали. Неочищений матеріал піддавали очищенню методом флеш хроматографії (елюент: 2,5-7,5% CH_3OH , що містив 10% NH_4OH у CH_2Cl_2). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок висушували з одержанням 0,160г (12,0%) 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-[[2-(1-піролідініл)етил]аміно]-2-пвримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 14; Тпл. $80-85^\circ\text{C}$).

Приклад 1.B4



(150мл) швидко перемішувалась та охолоджувалась до 0°C під азотом. За допомогою шприця вводили BBr_3 (0,015 моль). Дану реакційну суміш швидко перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш знов охолоджували до 0°C та гасили NaOH (aq. 1N, 25мл). Двохфазова частково погашена суміш дала осад, котрий відфільтровували та висушували з одержанням 2,5г (91%) 4-[[4-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-6-(гідроксиаміно)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил дигідробромід-пентагідрату (сполука 12; Тпл. $240-244^\circ\text{C}$).

Приклад 1.B5

1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін (0,152 моль) додавали до 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,0008 моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів і потім концентрували. Неочищений продукт очищали методом флеш хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Потрібну фракцію збирали, і розчинник випарювали. Утворений в результаті залишок розтирали з гексаном з одержанням 0,15г (42%) N'-[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-4-піримідиніл]-N,N-диметилметанамідаміду (Тпл. $175-180^\circ\text{C}$).

Приклад 1.B6

Піперидин (0,12мл) додавали до суміші проміжної сполуки (13) (0,00047 моль) у тетрагідрофурані (20мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Знову додавали піперидин (0,14мл). Дану суміш знов перемішували

ли 2 години. Розчинник випарювали. Залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 0,05г (21,5%) N-[6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]-1-гаперидинацетаміду (Тпл. 175-180°C).

Приклад 1.B7

Піридин (0,014 моль) додавали до суміші 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,0013 моль) у CH_2Cl_2 . По краплях додавали розчин октаноїлхлориду (1,5 еквівал.) у CH_2Cl_2 (0,5мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Знову по краплях додавали октаноїлхлорид (3,5 еквівал.) у CH_2Cl_2 . Дану суміш перемішували. Потім розчинник випарювали. Залишок обробляли насиченим водним розчином NaHCO_3 , і дану суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушували, фільтрували, і розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту. Даний залишок піддавали рекристалізації із CHCl_3 та гексану з одержанням 0,443г (68,6%) N-[6-[(2,6-дихлорофеніл)метил]-2-[(4-ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]октанаміду (Тпл. 135-137°C).

Приклад 1.B8

а) Суміш проміжної сполуки 14 (0,082 моль) та 5,4 N HCl у 2-пропанолі (0,086 моль) у воді (300мл) перемішували та підігрівали до 40-45°C протягом 30 хвилин. При 40-45°C додавали 4-амінобензонітрил (0,242 моль). Дану реакційну суміш перемішували і нагрівали із оберненим холодильником протягом 4,5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш підлогували, додаючи порціями NaHCO_3 . Дану суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали розсоллом, осушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Дану фракцію перемішували в етанолі р.а. (100мл), відфільтровували, промивали етанолом (50мл), потім висушували з одержанням 23,1г (86%) 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 17).

б) Суміш 4-[[4-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,021 моль) та HCl у 2-пропанолі (0,0095 моль) у воді (30мл) перемішували протягом 1 години при 45°C. Додавали 4-аміно-3,5-диметил-бензонітрил (0,025 моль), і реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом ночі. Дану суміш охолоджували до кімнатної температури, потім нейтралізували NaHCO_3 . Суміш екстрагували етилацетатом.

Відокремлений органічний шар промивали розсоллом, осушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із CH_3CN , відфільтровували та висушували. Залишок перемішували у киплячому CH_2Cl_2 (20мл), потім відфільтровували та висушували. Даний залишок кристалізували із метилізобутилкетону, відфільтровували та висушували з одержанням 0,3г 4-[[2-[(ціанофеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрилу (сполука 25).

Приклад 1.B9

а) 4-[[4-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,003 моль), 2,6-дибромо-4-метилбензоламін (0,006 моль) та 1M HCl у діетиловому ефірі (4,5мл) у 1,4-діоксані (10мл) поєднували у пробірці та нагрівали під атмосферою Ar до випарювання всього діетилового ефіру. Пробірку герметизували та нагрівали при 170°C протягом 2,5 днів. Додавали силікагель, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюенту: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{NH}_4\text{OH}$ від 100:0:0 до 99:0,9:0,1). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок піддавали рекристалізації із ацетонітрилу, відфільтровували та висушували з одержанням 0,22г (15,9%) 4-[[4-[(2,6-дибромо-4-метилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу.

б) 4-[[4-[(4-хлоро-5-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,01541 моль), 4-аміно-3,5-диметил-бензонітрил (0,00219 моль), 1-метил-2-піролідинон (4мл), 1,4-діоксан (15мл) та діізопропілетиламін (0,0154 моль) поєднували у колбі під течією аргону та нагрівали при 160-230°C протягом 16 годин. Додавали CH_2Cl_2 та 1N NaOH, і дану суміш перемішували протягом 1 години та фільтрували з одержанням коричневої твердої речовини (!). Фільтрат CH_2Cl_2 відокремлювали, випарювали та очищали методом флеш колонкової хроматографії (елюент: 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Потрібні фракції поєднували, випарювали, і залишок розмішували у CH_2Cl_2 . Твердий осад відфільтровували, поєднували з коричневою твердою речовиною (!) та піддавали рекристалізації із CH_3CN . Осад відфільтровували та висушували з одержанням 1,57г (29%) 4-[[2-[(4-ціанофеніл)аміно]-5-метил-4-піримідиніл]аміно]-3,5-диметилбензонітрилу (сполука 52).

с) 2-[[4-ціанофеніл]аміно]-4-піримідиніл трифторометансульфонат (0,0022 моль) та 2,6-дихлоро-4-(трифторометил)-бензоламін (0,0044 моль) поєднували у 1,4-діоксані (2,5мл) та нагрівали у герметизованій пробірці під атмосферою Ar при 170°C протягом 40 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали силікагель, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюенту: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{NH}_4\text{OH}$ від 100:0:0 до 97:2,7:0,3). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок піддавали рекристалізації із CH_3CN , відфільтровували та висушували з одержанням 0,086 г (9,2%) 4-[[4-[(2,6-дихлоро-4-(трифторометил)феніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 23).

Приклад 1.B10

До суспензії NaH (0,006 моль) у 1,4-діоксані (30мл) додавали 2,4,6-триметилфенол (0,006 моль). Дану суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, і утворювався прозорий розчин. Додавали 4-[[4-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,004 моль), і реакційну суміш нагрівали із оберненим холодильником під Ar протягом 15 годин. Дану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 0,5мл води з наступним додаванням 4г силікагелю, і розчинник випарювали. Залишок

очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюенту: CH_2Cl_2 : CH_3OH від 100:0 до 97:3). Чисті реакції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 1,18г (89,4%) 4-[[4-(2,4,6-триметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 20).

Приклад 1.B11

4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,0015 моль) розмішували у киплячому етанолі (8мл). Додавали 6M HCl у 2-пропанолі (0,0015 моль), і сіль кристалізували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад відфільтровували, промивали 2-пропанолом та висушували з одержанням 0,47г (86%) 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу гідрохлориду (1:1) (сполука 31).

Приклад 1.B12

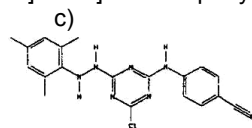
Суміш 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,00303 моль) та $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,00911 моль) у CH_3OH (30мл) і H_2O (10мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 4 днів. Реакційну суміш охолоджували. Осад відфільтровували, і даний осад (!) очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ градієнт від 100/0 до 95/5). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 0,586г (56%) 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензаміду (сполука 40). Фільтрат (!) очищали методом високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (градієнт елюенту: ((0,5% амоніацетат у H_2O)/ CH_3CN 90/10) $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0 хвилин) 75/25/0, (44 хвилини) 0/50/50, (57 хвилин) 0/0/100, (61,1-70 хвилин) 75/25/0). Три потрібних фракційних групи збирали, і їх розчинник випарювали з одержанням 0,18г 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензаміду, N1-оксиду.

Приклад 1.B13

а) Суміш 4-[[4-хлоро-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу (*A9c) (0,00137 моль) та NH_3 у 1,4-діоксані (0,5M; 0,00548 моль) нагрівали в автоклаві при 100°C протягом 6 днів. Розчинник випарювали, і залишок розчиняли у CH_2Cl_2 , промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , осушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 99/1 та 98/2). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок піддавали рекристалізації із толуолу. Осад фільтрували та висушували з одержанням 0,29г (61,4%) 4-[[4-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу.

б) Як альтернатива, для одержання цієї сполуки суміш 4-[[4-хлоро-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу (0,0230 моль) у NH_3 в пропанолі (2,0 M; 60мл) та NH_3 у 1,4-діоксані (0,5 M; 20мл) нагрівали при 95°C протягом 21 години. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали 1N NaOH , водою та розсоллом, осушували, фільтрували, і фільтрат випарювали.

Залишок піддавали рекристалізації із ацетонітрилу з одержанням 5,25г (66,1%) 4-[[4-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу.

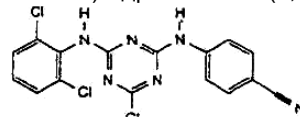


(0,00150 моль) та 0,5 M NH_3 у 1,4-діоксані

(0,015 моль) вводили в автоклав. Реакційну суміш нагрівали до 40°C. Через 5 днів реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали 2,0 M NH_3 у 2-пропанолі (0,015 моль), і температуру реакційної суміші знов підвищували до 40°C. Реакційну суміш розводили діетиловим ефіром і екстрагували холодним 1M NaOH . Водний шар екстрагували ще два рази, і органічні фази поєднували. Нерозчинний матеріал відфільтровували та промивали діетиловим ефіром, котрий переводив більшу частину даного матеріалу у фільтрат. Даний фільтрат поєднували з органічними фазами, і цей розчин осушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали на силікагелі методом флеш хроматографії з елююванням 4:1 CH_2Cl_2 :діетиловий ефір до 100% діетилового ефіру. Утворений в результаті матеріал піддавали рекристалізації із тетрагідрофурану/ CH_3CN , відфільтровували та висушували з одержанням 0,36г (67%) 4-[[4-аміно-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу.

Приклад 1.B14

O-(триметилсиліл)-гідроксиамін (0,0282 моль)



додавали до (*1.A10b) (0,00282 моль) у 1,4-діоксані (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали 1N HCl , промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 та розсоллом, осушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі ((I) градієнт елюенту: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 98/2 до 96/4 і (II) градієнт елюенту: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 99/1 та 98/2). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок піддавали рекристалізації із ацетонітрилу. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 0,32г (29,2%) 4-[[[6-(2,6-дихлорофеніл)аміно]-4-(гідроксил аміно)]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу.

Приклад 1.B15

Тетрагідрофуран (10мл) та 2,5-диметилфенол (0,00818 моль) додавали до NaNH (0,00859 моль). Дану суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали розчин проміжної сполуки (17) (0,00818 моль) у тетрагідрофурані (100мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Потім розчинник випарювали, і додавали NH_3 є 1,4-діоксані (50мл). Утворену в результаті реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Розчинник випарювали, і утворений в результаті залишок обробляли $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$,

перемішували та фільтрували. У фільтраті утворився осад, котрий відфільтровували з одержанням 0,42г фракції 1. Фільтрат осушували над K_2CO_3 і концентрували. Залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії (елюент: CH_3OH/CH_2Cl_2 2,5/97,5). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 2,89г фракції 2. Фракції 1 та 2 поєднували і піддавали рекристалізації із CH_3CN . Осад відфільтровували та висушували з одержанням 1,16г (42,7%) 4-[[4-аміно-6-(2,5-диметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно] бензонітрилу.

Приклад 1.B16

До реакційної склянки під атмосферою Ag додавали зв'язану зі смолою проміжну сполуку (17), що одержувалась як у прикладі A11 (0,00015 моль), розчин трифлату срібла (0,075г) у диметилсульфоксиді (1мл), 4-бromo-2-хлоро-6-метилфенол (0,0027 моль), диметилсульфоксид (3мл), 1,0 М натрій біс(триметилсиліл)амід та дисилазан (1,1,1-триметил-N-(триметилсиліл)-силанамін, натрієва сіль) (3мл). Дану реакційну суміш нагрівали при 95°C протягом 12 годин. Пробу відфільтровували, і смолу промивали N,N-диметилформамідом (3 х), CH_2Cl_2 , N,N-диметилформамідом, CH_3OH та CH_2Cl_2 (3 х). Потім пробу розщеплювали два рази 10% трифторооцтовою кислотою у CH_2Cl_2 (5мл, потім 3мл). Розчинник випарювали під атмосферою N_2 . В результаті очистки методом високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою одержали 0,0055г 4-[[4-аміно-6-(4-бromo-2-хлоро-6-метилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу.

Приклад 1.B17

У колбу під атмосферою Ag вводили зв'язану зі смолою проміжну сполуку (17), що одержувалась як у прикладі A11 (0,00015 моль), Cs_2CO_3 (0,975г), 4-хлоро-2,6-диметилфенол (0,0038 моль), диметилсульфоксид (2мл) та 1мл розчину трифлату срібла (0,075г) у диметилсульфоксиді (1мл). Через дану реакційну суміш протягом 1 хвилини барботували Ag . Дану колбу нагрівали при 95°C протягом 20 годин. Потім пробу фільтрували та промивали N,N-диметилформамідом (2 х), водою (3 х), N,N-диметилформамідом (2 х), CH_3OH (1 х), та CH_2Cl_2 (3 х). Потім пробу розщеплювали 10% трифторооцтовою кислотою у CH_2Cl_2 (3мл) з одержанням 0,0043г 4-[[4-аміно-6-(4-хлоро-2,6-диметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу.

Приклад 1.B18

У колбу під атмосферою Ag вводили проміжну сполуку (17) (0,00752 моль), N,2,4,6-тетраметилбензоламін (0,00752 моль) у 1,4-діоксані (20мл) та N,N-діізопропілетиламін (0,00752 моль). Дану реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 20 годин, і розчинник випарювали. Залишок перенесли в автоклав з 0,5 М NH_3 у 1,4-діоксані (0,005 моль) та 2,0 М NH_3 у 2-пропанолі (0,040 моль), і дану суміш нагрівали при 115°C протягом 24 годин. Розчинник випарювали, залишок розчиняли у CH_2Cl_2 , промивали 1N NaOH та водою, осушували карбонатом калію, фільтрували, і роз-

чинник випарювали. Залишок два рази піддавали рекристалізації із ацетонітрилу, відфільтровували та висушували з одержанням 1,0г (37%) 4-[[4-аміно-6-[метил-(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу (сполука 76).

Приклад 1.B19

4,6-дихлоро-N-(2,6-дибromo-4-метилфеніл)-1,3,5-триазин-2-амін (0,00651 моль) розчиняли у 1,4-діоксані (30мл). Послідовно додавали 4-амінобензонітрил (0,0066 моль) та N,N-діізопропілетиламін (0,0066 моль), і прозорий розчин нагрівали із оберненим холодильником протягом 4 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ночі, і дану суміш розводили етилацетатом та обробляли холодним 1M NaOH. Поєднані водні фази обробляли твердим NaOH для встановлення $pH > 10$ і промивали зворотним струменем етилацетатом (2 х). Поєднані органічні фази осушували, фільтрували та концентрували. Залишок відокремлювали і очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2). Потрібні фракції поєднували, обробляли CH_3CN , розтирали з CH_3CN , відфільтровували та висушували з одержанням 0,30г (8,0%) 4-[[4-аміно-6-[(2,6-дибromo-4-метилфеніл)-аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу.

Приклад 1.B20

Проміжну сполуку (17), 1-(2,3-дигідро-4-гідрокси-7-метил-1H-інден-5-іл)-етанол, Cs_2CO_3 та 1,4-діоксан вводили у реакційну склянку під атмосферою Ag і нагрівали при 100°C протягом 48 годин при легкому завихрюванні проби. Розчин охолоджували, і додавали NH_3 в ізопропанолі. Реакційну суміш нагрівали при 100°C у загерметизованій пробірці протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували, і додавали воду (3мл) для розчинення Cs_2CO_3 . Пробу фільтрували та очищали методом високоефективної рідинної хроматографії з одержанням 4-[[4-[(5-ацетил-2,3-дигідро-7-метил-1H-інден-4-іл)окси]-6-аміно-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу.

1.C. ВІЛ активність сполук формули (I-A)

Приклад 1.C.1

Для *in vitro* оцінки анти-ВІЛ агентів була застосована швидка, чутлива і автоматизована процедура аналізу. Клітинною лінією-мішенню слугувала ВІЛ-1 трансформована Т4-клітинна лінія, MT-4, котра, як було показано попередньо (Koynagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985), є високочутливою та толерантною щодо ВІЛ інфекції. Як кінцева точка використовувалось інгібування ВІЛ-індукованого цитопатичного ефекту. Життєздатність ВІЛ-інфікованих клітин і клітин із симульованим інфікуванням оцінювали у спектрофотометричний спосіб шляхом *in situ* відновлення 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій броміду (МТТ). 50% цитотоксична концентрація (CC_{50} у мкМ) визначалась як така концентрація даної сполуки, що знижувала оптичну густину контрольної проби з симульованим інфікуванням на 50%. Відсоток захисту, що досягався за допомогою даної сполуки у ВІЛ-інфікованих клітинах, обчислювали за наступною формулою:

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}} \cdot 100\%$$

де $(OD_T)_{HIV}$ являє собою оптичну густину, що вимірювалась при даній концентрації випробуваної сполуки у ВІЛ-інфікованих клітинах; $(OD_C)_{HIV}$ являє собою оптичну густину, що вимірювалась для контрольних необроблених ВІЛ-інфікованих клітин; $(OD_C)_{MOCK}$ являє собою оптичну густину, що вимірювалась для контрольних необроблених клітин із симульованим інфікуванням; усі значення оптичних густин були визначені при 540нм. Дозу, при якій досягається 50% захист згідно з вищенаведеною формулою, визначали як 50% інгібіторну концентрацію (IC_{50} у мкМ). Відношення CC_{50} до IC_{50} визначали як індекс селективності (SI). Було показано, що сполуки формули (I-A) ефективно інгібують ВІЛ-1. Значення IC_{50} , CC_{50} та SI наведені у Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Спол. №	IC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI
3	0,027	49,7	1860
4	0,016	37,4	2558
8	0,315	>100	>317
9	0,094	56,2	598
10	0,020	24,4	1192
11	0,037	58,6	1587
14	0,005	7,8	1557
12	0,003	9,0	2857
13	0,006	53,6	8642
5	0,017	50,6	2910
6	0,035	12,2	346
1	0,001	47,9	59935
2	0,042	43,4	1038
15	0,004	>100	>27027
16	0,058	45,2	786
7	0,518	52,0	100
17	0,001	2,08	2314
31	0,0006	1,3	2111
19	0,0007	0,8	1153
20	0,0029	>100	>34482
21	0,0012	>100	>83333
22	0,0032	8,7	2716
23	0,0085	19,9	2347
24	0,001	1,4	1367
25	0,0004	4,7	11632
28	0,0063	45,8	7275
29	0,0007	0,5	705
30	0,0036	>100	>27777
34	0,010	>100	>9523
35	0,0021	1,9	911
36	0,0033	5,2	1580
37	0,0030	9,6	3188
38	0,0028	0,4	144
39	0,0031	4,8	1547
41	0,011	8,7	771
42	0,0011	>100	>90909
43	0,0026	0,4	151
44	0,0008	0,4	541
45	0,012	9,3	753
46	0,002	0,4	208
47	0,010	>100	>9803
48	0,0031	2,2	711

51	0,0027	2,1	767
52	0,0007	0,4	619
18	0,0035	48,1	13743
32	0,0022	11,1	5064
33	0,0006	7,7	12783
50	0,0031	5,8	1885
40	0,075	0,8	10
27	0,022	>100	4555
26	0,0006	5,8	9641
54	0,003	33,8	10899
55	0,005	49,9	10187
56	0,001	44,0	33826
57	0,001	6,3	4480
58	0,006	8,1	1372
59	0,004	40,6	11285
60	0,001	7,6	7614
66	0,001	32,1	24712
67	0,005	>10,0	>1851
68	0,002	12,2	6102
53	0,0034	18,6	5476
69	0,002	1J	859
71	0,004	57,3	13349
73	0,003	48,0	16561
74	0,001	48,5	80824
75	0,010	8,2	860
76	0,003	51,7	16164
77	0,001	5,9	11848
78	0,003	47,0	17431
70	0,007	30,0	4534
72	0,001	54,1	45129

2. Сполуки формули (I-B)

2. А. Одержання проміжних сполук

Приклад 2.А1

Реакцію проводять в атмосфері аргону. Розчин 2,4,6-триметилбензоламіну (0,00461 моль) у 1,4-діоксані (5мл) додавали до розчину 5-бромо-2,4-дихлоропіримідину (0,00439 моль) у 1,4-діоксані (5мл). Додавали N,N-біс(1-метилетил)етанамін (0,00548 моль). Дану реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 20 годин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та розсоллом, осушували сульфатом натрію, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 1:5, 1:2 та 1:1 CH_2Cl_2 :гексан). Дві чистих фракційних групи збирали і їх розчинник випарювали з одержанням 0,35г (24%) 5-бромо-4-хлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піримідинаміну (проміжна сполука 1) та 0,93г (65%) 5-бромо-2-хлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піримідинаміну (проміжна сполука 2).

Приклад 2.А2

а) 4-гідрокси-5-хлоро-2-метилтіопіримідин (0,0156 моль) та 4-амінобензонітрил (0,078 моль) поєднували у вигляді розплавів та перемішували при 180-200°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували та розтирали послідовно з киплячим CH_2Cl_2 та CH_3CN з одержанням сполуки 95% чистоти, котру висушували з одержанням 1,27г (33%) 4-[(5-хлоро-4-гідрокси-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 3; Тпл.>300°C).

б) РОСЬ (10мл) додавали до проміжної сполуки (3) (0,0028 моль). Колба була обладнана холодильником і піддавалась нагріванню до 80°C протягом 35 хвилин. Даний матеріал охолоджували на льоду, і утворений в результаті осад збирали та промивали водою (50мл). Пробу осушували. Частину її додатково очищали методом колонкової хроматографії. Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 4-[(4,5-дихлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 4).

с) Суміш проміжної сполуки (4) (0,0132 моль) у тетрагідрофурані (75мл) та CH_2Cl_2 (10мл) перемішували протягом 15 хвилин. Повільно додавали HCl у діетиловому ефірі (0,0145 моль), і дану суміш перемішували протягом 5 хвилин. Розчинник вилучали за умов зниженого тиску з одержанням 3,98г 4-[(4,5-дихлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу моногідрохлориду (проміжна сполука 5).

Приклад 2.A3

а) 2,4,5,6-тетрахлоропіримідин (0,0134 моль), 1,4-діоксан (30мл), 2,4,6-триметиланілін (0,0134 моль) та N,N -біс(1-метилетил)етанамін (0,0136 моль) вводили в колбу під атмосферою аргону та перемішували при 55°C протягом 16 годин. Розчинник випарювали, і залишок розчиняли у CH_2Cl_2 , потім очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /гексан $\frac{1}{4}$ та $\frac{1}{2}$). Потрібні фракції збирали, і їх розчинник випарювали з одержанням 0,15г 4,5,6-трихлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-2-піридинаміну (проміжна сполука 6) та 3,15г 2,5,6-трихлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піримідинаміну (проміжна сполука 7).

б) Суміш проміжної сполуки 7 (0,00474 моль) у NH_3 (2,0 М у 2-пропанолі; 20мл) нагрівали в автоклаві при 75-80°C протягом 40 годин. Температуру підвищували до 110-115°C. Розчинник випарювали з одержанням 1,85г залишку. Пробу нагрівали з NH_3 (0,5 М у 1,4-діоксані; 20мл) при 125°C протягом 18 годин. Розчинник випарювали з одержанням 1,7г суміші двох ізомерів, тобто 2,5-дихлоро-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-4,6-піримідиндіаміну (проміжна сполука 8) та 5,6-дихлоро-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (проміжна сполука 9).

Приклад 2.A4

а) Суміш 4-[(1,4-дигідро-оксо-2-гаримідиніл)аміно]бензонітрилу (0,12 моль) у РОСЬ (90мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником в атмосфері аргону протягом 20 хвилин. Дану реакційну суміш повільно виливали на 750мл суміші лід/вода, і тверду речовину відокремлювали фільтруванням. Дану тверду речовину суспендували у 500мл води, і рН суспензії доводили до нейтрального рівня за допомогою 20% розчину NaOH . Тверду речовину знову відокремлювали фільтрацією, суспендували у 200мл 2-пропанолу, і додавали 1000мл CH_2Cl_2 . Суміш нагрівали до повного розчинення всієї твердої речовини. Після охолодження до кімнатної температури водний шар відокремлювали, і органічний шар осушували. Підчас вилучення осушувального агента фільтрацією у фільтраті утвори-

лась біла тверда речовина. Додаткове охолодження фільтрату у холодильнику з наступним фільтруванням дало 21,38г (77,2%) 4-[(4-хлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 10).

б) Проміжну сполуку (10) (0,005 моль), 1-бromo-2,5-піролідиндіон (0,006 моль) та трихлорометан (10мл) вводили в герметизовану пробірку та нагрівали при 100°C протягом ночі. Дану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали силікагель (2г), і розчинник випарювали. Залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /гексан 9/1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 1,31г (84,5%) 4-[(5-бromo-4-хлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 11).

Приклад 2.A5

У колбу під атмосферою аргону вводили 4-аміно-2,5,6-трихлоропіримідин (0,08564 моль), 4-аміно-бензонітрил (0,1071 моль), 1-метил-2-піролідинон (17мл) та HCl у діетиловому ефірі (1М; 85,6мл). Дану суміш помішували на масляну баню при 130°C під течією азоту і витримували до звірювання ефіру. Додавали ще 10мл 1-метил-2-піролідинону. Дану суміш нагрівали при 145°C протягом 16 годин під аргонном. Додавали 1,4-діоксан. Дану суміш нагрівали із оберненим холодильником, охолоджували, потім фільтрували. Фільтрат випарювали. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 , промивали 1N NaOH , потім фільтрували. Тверду речовину розчиняли у 2-пропанолі, випарювали на силікагелі та піддавали хроматографуванню з використанням 1-3% 2-пропанолу у гексані як елюенту. Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 1,63г (6,8%) 4-[(4-аміно-5,6-дихлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 12).

2.B. Одержання кінцевих сполук формули (I-B)

Приклад 2.B1

а) У колбу під атмосферою аргону, що містила проміжну сполуку (1) (0,00107 моль), додавали ефір. До даного гомогенного розчину додавали HCl /діетиловий ефір (1М; 0,00109 моль). Розчинник випарювали, і додавали 1,4-діоксан (35мл) та 4-амінобензонітрил (0,00322 моль). Дану реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 4 днів. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 , промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, осушували, фільтрували, і розчинник випарювали з одержанням 0,79г масла бурштинового кольору. Дане масло піддавали очищенню методом високоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням залишків 1 та 2.

Залишок 1 очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 0 та 2% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 0,0079г (2,0%) 4-[(5-хлоро-2-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (сполука 1).

Залишок 2 очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 0 та 2%

$\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 0,0044г (1,0%) 4-[[5-бromo-2-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 2).

б) У колбу, що містила проміжну сполуку 2 (0,00285 моль), додавали ефір. До даного гомогенного розчину додавали HCl у діетиловому ефірі (1М; 0,00855 моль). Розчинник випарювали, і додавали 1,4-діоксан (20мл). Нарешті, додавали 4-амінобензонітрил (0,00291 моль) та 1,4-діоксан (15мл), і реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 7 днів. Розчинник випарювали, залишок розчиняли у CH_2Cl_2 , промивали 1М NaOH , і розчинник випарювали. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 (10мл), і осад відфільтровували та висушували з одержанням 0,15г (13%) 4-[[5-бromo-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 3).

Приклад 2.B2

а) Суміш 3:1 проміжної сполуки (8) та проміжної сполуки (9) [як одержано у прикладі A3b], та 4-амінобензонітрил (0,01422 моль) нагрівали в автоклаві при 180°C протягом 5 годин. Дану пробу розподіляли між CH_2Cl_2 та розведеним NaHCO_3 , осушували над K_2CO_3 , фільтрували та випарювали. При перемішуванні додавали CH_3CN , утворений в результаті осад вилучали фільтрацією. Фільтрат додатково очищали методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 0,17г (80,2%) 4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил трифтороацетату (1:1) (сполука 4).

Приклад 2.B3

HCl у діетиловому ефірі (1М; 0,0045 моль) додавали до суспензії проміжної сполуки (4) (0,003 моль) у 1,4-діоксані (5мл) при перемішуванні під атмосферою аргону у пробірці, обладнаній засобами герметизації. Дану суміш нагрівали до випарювання діетилового ефіру, і додавали 2,4,6-триметилбензоламін (0,009 моль). Пробірку герметизували, і реакційну суміш нагрівали до 150°C протягом 12 годин. Реакційну суміш витримували до охолодження до кімнатної температури. Послідовно додавали силікагель (2,2г) та CH_3OH (50мл). Після випарювання розчинника залишок очищали методом флеш хроматографії (градієнт елюенту: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ від 99,5:0,45:0,05 до 99:0,9:0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок висушували з одержанням 0,80г (73,4%) 4-[[5-хлоро-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 5).

Приклад 2.B4

Суміш проміжної сполуки (5) (0,0025 моль) та 2,6-дибromo-4-метилбензоламіну (0,0075 моль) у 1,3-діоксані (5,0мл) у герметизованій пробірці під атмосферою аргону нагрівали та перемішували при 160°C протягом 16 годин. Дану реакційну суміш концентрували шляхом роторного випарювання на силікагелі (2,0г). Даний матеріал очищали методом флеш хроматографії (елюент 1:1 гексани: CH_2Cl_2 ; чистий CH_2Cl_2 ; 0,5%, 1% (10% NH_4OH у

CH_3OH) у CH_2Cl_2) до 90% чистоти. В результаті рекристалізації одержали 0,15г (12,2%) 4-[[5-хлоро-4-[(2,6-дибromo-4-метилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 10; 95% чистоти).

Приклад 2.B5

NaN (0,0075 моль; 60% суспензія у маслі) додавали до суспензії 2,4,6-триметилфенолу (0,0075 моль) у 1,4-діоксані (5мл) у пробірці, обладнаній засобами герметизації, під атмосферою аргону. Дану суміш перемішували протягом 15 хвилин, і додавали проміжну сполуку (4) (0,0025 моль). Дану пробірку герметизували, і реакційну суміш нагрівали до 150°C протягом 15 годин. Реакційну суміш витримували до її охолодження до кімнатної температури. Після додавання силікагелю (2,0г) розчинник випарювали. Залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюенту: CH_2Cl_2 :гексани від 9:1 до 100:0; потім $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ від 100:0:0 до 97:2,7:0,3). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок висушували з одержанням 0,73г (80,2%) 4-[[5-хлоро-4-(2,4,6-триметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 6).

Приклад 2.B6

NaN , 60% суспензія у маслі (0,003 моль), та 1-метил-2-піролідінон (3мл) додавали до суспензії 4-гідрокси-3,5-диметилбензонітрилу (0,003 моль) у 1,4-діоксані (3мл) у пробірці із засобами герметизації під атмосферою аргону. Після виділення водно додавали проміжну сполуку (11) (0,001 моль). Пробірку герметизували, і дану реакційну суміш нагрівали до 160°C протягом 16 годин. Дану суміш охолоджували до кімнатної температури, перенесли у хімічний стакан та розводили метанолом (20мл). По краплях додавали воду (200мл). Водну суміш екстрагували $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 (3 x 300мл). Органічний шар відокремлювали, осушували, фільтрували та адсорбували на силікагелі (1г). Розчинник випарювали, і залишок очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 100/0/0 до 98/1,8/0,2). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок розтирали з гарячим CH_3CN , відфільтровували, потім висушували з одержанням 0,20г (47,6%) 4-[[5-бromo-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 17).

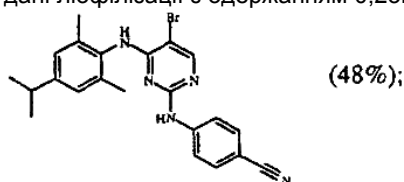
Приклад 2.B7

В автоклав під атмосферою аргону вводили проміжну сполуку 12 (0,00286 моль), 4-ціано-2,6-диметиланілін (0,00571 моль), 1М HCl у діетиловому ефірі (0,00140 моль) та 1,4-діоксан (8мл). Реакційну суміш нагрівали на масляній бані під струменем азоту до випарювання всіх розчинників. Додавали 1-метил-2-піролідінон (3мл), і реакційну суміш нагрівали при $220\text{--}240^\circ\text{C}$ протягом 3 годин. Нагрівання продовжували при $210\text{--}220^\circ\text{C}$ протягом 6 годин. Залишок розчиняли у 1,4-діоксані, випарювали, розподіляли між CH_2Cl_2 та 1Н NaOH , фільтрували, осушували органічні шари карбонатом калію та випарювали. Потрібну сполуку виділяли та очищали методом препаративної хроматографії із оберненою фазою. Чисті фракції збирали,

і розчинник випарювали з одержанням 0,0165г (1,1% після ліофілізації) 4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил трифтороацетату (1:1) (сполука 19).

Приклад 2.B8

Суміш проміжної сполуки (11) (0,0011 моль), 2,6-диметил-4-(2-пропіл)бензоламіну (0,0011 моль), N,N,N',N'-тетраметил-1,8-нафталіндіаміну (0,0022 моль) та 1М HCl в ефірі (2,3мл) (0,0023 моль) у 1,4-діоксані (25мл) перемішували та нагрівали до 95°C протягом 16 годин. Розчинник вилучали роторним випарюванням, і залишок очищали методом препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Поєднані фракції, що містили потрібний матеріал, були піддані ліофілізації з одержанням 0,23г



Тпл. 198-201°C (сполука).

Приклад 2.B9

N,N-ді(метилетил)етанамін (0,0024 моль) додавали до 4-аміно-2,5-диметил-3,4-бензонітрилу (0,00219 моль) та 4-[[5-бромо-4,6-дихлоро]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,00218 моль). Реакційну склянку герметизували та нагрівали до 155-160°C при перемішуванні протягом 1,5 днів. Зразок охолоджували до кімнатної температури. Потім обробляли методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂). Очищення завершали методом препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з одержанням 0,05г 4-[[5-бромо-4-хлоро-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (5,0%); Тпл. 259-260°C.

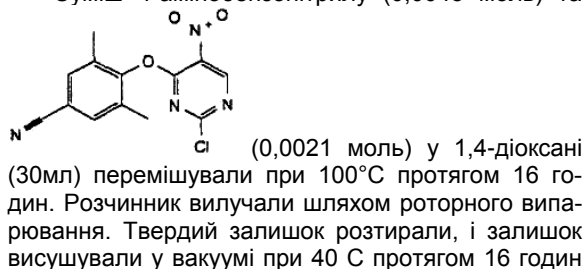
Приклад 2.B10

2,4,6-триметилбензоламін (0,0022 моль) та N,N-ді(метилетил)етанамін (0,0024 моль) додавали послідовно до розчину 4-[[5-бромо-4,6-дихлоро]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,00218 моль) у 1,4-діоксані (10мл). Пробірку герметизували, і суспензію нагрівали до 120-130°C на масляній бані при перемішуванні протягом 90 годин. Дану суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали ще N,N-ді(метилетил)етанамін (15мл), і зразок повторно нагрівали до 120-130°C протягом 64 годин. Дану реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом 6 днів. Зразок охолоджували до кімнатної температури. Потім розводили етилацетатом та екстрагували холодним 1М NaOH. Водну фазу піддавали зворотному промиванню етилацетатом. Поєднані органічні фази осушували та концентрували. Потім застосовували флеш колонкову хроматографію на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂). Зразок піддавали додатковому очищенню методом препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з одержанням 0,53г 4-[[5-бромо-4-хлоро-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-

піримідиніл]аміно]бензонітрилу (54,9%); Тпл. 220-221°C.

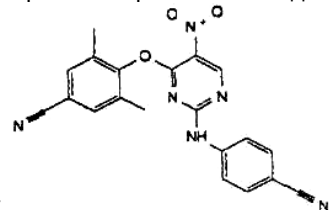
Приклад 2.B11

Суміш 4-амінобензонітрилу (0,0043 моль) та



(0,0021 моль) у 1,4-діоксані

(30мл) перемішували при 100°C протягом 16 годин. Розчинник вилучали шляхом роторного випарювання. Твердий залишок розтирали, і залишок висушували у вакуумі при 40 С протягом 16 годин

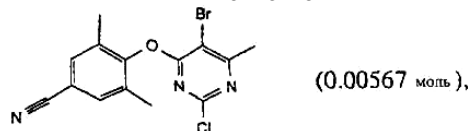


з одержанням 0,452г (55%); Тпл.>300°C.

Приклад 2.B12

В автоклав

уводили



4-амінобензонітрил (0,01163 моль) та 1-метил-2-піролідінон (20мл). Реакційну суміш нагрівали при 140°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і додавали ацетонітрил та воду. Утворений в результаті осад відфільтровували, і тверду речовину рекристалізували із ацетонітрилу з одержанням 1,27г 4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (52); Тпл. 260-262°C.

Приклад 2.B13

Проміжну сполуку (11) (0,001 моль) та 2,6-диметил-4-амінобензонітрил (0,00473 моль) поєднували та нагрівали до 150°C при перемішуванні протягом 16 годин. Суміш розчиняли у CH₃OH та випарювали на силікагелі (1г), і піддавали елююванню 1:1 гексани:CH₂Cl₂, 4:1 CH₂Cl₂:гексани, та чистий CH₂Cl₂ (2л). Потрібні фракції випарювали, і залишок висушували у вакуумі протягом 16 годин при 45°C. Отриману у такий спосіб речовину переносили у 4мл склянку з CH₂Cl₂, і розчинник випарювали з одержанням 0,120г 4-[[5-бромо-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (28,6%); Тпл. 277-280°C.

Приклад 2.B14

4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,00250 моль) та NH₃/1,4-діоксан 0,5М (0,015 моль) нагрівали в автоклаві при 150°C протягом 4 днів. Зразок витримували за умов навколишнього середовища протягом 2 днів. До даної суміші повільно додавали воду до утворення осаду. Дану суміш перемішували протягом 2 годин та фільтрували. Тверду речовину піддавали рекристалізації із CH₃CN з одержанням 0,58г (фракція 1). Фільтрат

випарювали (фракція 2). Обидві фракції поєднували та очищали методом колонкової хроматографії з елююванням CH_2Cl_2 . Утворений в результаті залишок потрібної фракції піддавали рекристалізації із CH_3CN з одержанням 0,44г 4-[[4-аміно-5-бromo-6-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (40,5%). Даний зразок висушували при 80°C протягом 16 годин під тиском 0,2 мм Hg.

Приклад 2.B15

4-[[5-бromo-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,000660 моль), тетрагідрофуран (1мл) та 1-піролідинетанамін (0,00198 моль) вводили в автоклав. Дану суміш нагрівали при 75°C протягом 16 годин. Додавали CH_2Cl_2 , і дану суміш промивали водою, осушували, фільтрували, і фільтрат випарювали. Очистка з використанням флеш колонкової хроматографії та елюювання 1:9 метанол:метиленхлоридом дало тверду речовину, котру повторно розчиняли у CH_3CN . Додавали HCl /діетиловий ефір 1,0М (0,48мл), і дану суміш охолоджували на льоду. Фільтрування дало 0,19г 4-[[5-бromo-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-[(1-піролідиніл)етиламіно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил гідрохлориду (1:1) (50,6%); Тпл. $208-210^\circ\text{C}$.

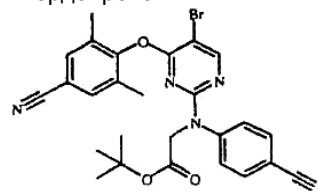
Приклад 2.B16

В автоклав вводили 4-[[5-бromo-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,00064 моль), тетрагідрофуран (3мл), О-метилгідроксиламін (0,06г), тетрагідрофуран та NaOH 1N (0,00067 моль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі, потім протягом 1 дня при 75°C , протягом 1 дня при 90°C та протягом 2 днів при 110°C . До О-метилгідроксиламіну (0,60г) додавали тетрагідрофуран (4мл) та NaOH 50% (0,00719 моль). Дану рідину декантували у реакційну колбу, і реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 3 днів. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 , промивали насиченим розчином NaHCO_3 та водою, осушували (Na_2SO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із CH_3CN , відфільтровували та висушували з одержанням 0,15г 4-[[5-бromo-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-(метоксиаміно)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (51%); Тпл. $185-186^\circ\text{C}$. Зразок висушували (0,2 мм Hg, 80°C , 16 годин).

Приклад 2.B17

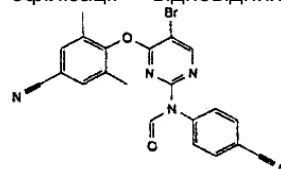
а) При 0°C до розчину 1-(метилетил)-2-пропанаміну (0,70мл, 0,005 моль) та тетрагідрофурану (300мл), що перемішувався, додавали n-бутиллітій (2,01, 0,005 моль). Після перемішування у холодному стані протягом 30 хвилин додавали сполуку (17) (0,005 моль). Утворену в результаті суміш перемішували на холоді протягом 30 хвилин, після чого додавали 1,1-диметилетил бром-ацетат (1,5мл, 10 ммоль), температуру підвищували до кімнатної, і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. В окремій колбі n-бутиллітій

(2,0мл, 5 ммоль) додавали при 0°C при перемішуванні до розчину 1-(метил етил)-2-пропанаміну (0,70мл, 5 ммоль) у тетрагідрофурані (50мл), і реакцію продовжували протягом 30 хвилин, після чого реакцію продовжували при кімнатній температурі. Дану процедуру повторювали. Дану суміш гасили 0,5мл H_2O і концентрували шляхом роторного випарювання на силікагелі, та очищали методом флеш хроматографії (елюювання проводили 0, 10, 20% етилацетату у гексанах) з одержанням білої твердої речовини



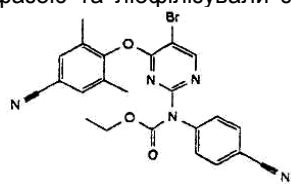
Тпл $195-197^\circ\text{C}$

б) Суспензію сполуки (17) у 40мл N,N-диметилформаміду обробляли 0,24г NaNH . Піняву суміш перемішували протягом 90 хвилин. Готували розчин 1,4-дихлоро-1,4-бутандіону у 10мл N,N-диметилформаміду і охолоджували на льодяній ванні. Суміш, що була одержана із сполуки (17), переносили до холодного розчину 1-(метилетил)-1-пропанаміну та підігрівали до кімнатної температури при перемішуванні протягом 42 годин. Додавали ще 0,24г NaNH , дану реакційну суміш перемішували протягом 3 днів, розводили ефіром та виливали на лід. Осад вилучали фільтруванням. Двохфазовий фільтрат відокремлювали, і кислу водну фракцію екстрагували ще два рази ефіром. Поєднані ефірні фракції промивали малими об'ємами дистильованої води та осушували. Розчинник випарювали, і залишок піддавали силікагелевій колонковій хроматографії. Препаративна високоефективна рідинна хроматографія з оберненою фазою та миттєвим охолодженням для ліофілізації відповідних фракцій дали 0,07г



(7 8%); Тпл $232-233^\circ\text{C}$.

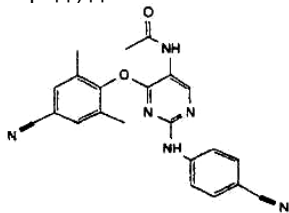
с) У колбу під атмосферою аргону вводили NaNH 60% та тетрагідрофуран. Дану реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, і додавали сполуку (17). Після перемішування протягом 1 години додавали етилкарбохлоридат. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще протягом 16 годин, і розчинник випарювали. Залишок частково розчиняли у диметилсульфоксиді та фільтрували. Фільтрат очищали методом хроматографії із оберненою фазою та ліофілізували з одержанням 0,47г



(18%)

д) Суміш 4-[[5-аміно-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-

піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,00147 моль) в ангідриді етанової кислоти (10мл) та 2-пропанону (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім дану суміш нагрівали до 55°C, і знову додавали ангідрид етанової кислоти (3мл). Через 18 годин суміш знімали з нагрівника і перемішували протягом 6 днів при кімнатній температурі. Даний зразок концентрували до твердого стану шляхом роторного випарювання. Очистка методом колонкової хроматографії (елювання 0, 0,5, 1, 1,5, 2% (10% NH_4OH у CH_3OH)) у метилеңлориді) дала



Тпл. 290-295°C. Тверду речовину висушували у вакуумі протягом 16 годин при 60°C.

Приклад 2.B 18

Суміш 4-[[4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-5-нітро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,0005 моль) у тетрагідрофурані (20мл) піддавали гідруванню протягом ночі з використанням Pd/C 10% (0,100г) як каталізатора. Після поглинання H_2 (3 еквівал.; 0,0015 моль) каталізатор відфільтровували, і фільтрат концентрували шляхом роторного випарювання та висушували у вакуумі протягом 16 годин при 40°C з одержанням 0,15г 4-[[5-аміно-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (84%); Тпл > 300°C.

Приклад 2.B 19

4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-5-нітро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,001 моль), Pd/C 10% (0,025 г), етанол (20мл) та гідазин (0,030 моль) поєднували з утворенням суспензії і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник вилучали шляхом роторного випарювання. Залишок розчиняли у тетрагідрофурані (20мл) та метанолі (1мл). Додавали другу порцію гідазину (0,5г), і дану реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Додавали третю порцію гідазину (0,5мл), і реакційну суміш додатково перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Зразок концентрували шляхом роторного випарювання на силікагелі (1г) та очищали методом флеш хроматографії (елюент: 0,5, 1, 2% 10% (NH_4OH у CH_3OH) у CH_2Cl_2). Потрібні фракції очищали методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії з одержанням 0,24г 4-[[5-аміно-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (70%); Тпл. 224-225°C.

Приклад 2.B20

Сполуку (3) (0,001 моль), триметилсиланкарбонітрил (0,0012 моль), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,020 г), CuI (0,010г) та $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3мл) поєднували у герметизованій пробірці і нагрівали до 110°C протягом 10 годин. Додавали другі порції каталізаторів $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,020 г), CuI (0,010г) та $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3мл), і реакційну суміш перемішували

протягом 10 годин при 110°C. Даний матеріал концентрували шляхом роторного випарювання. Залишок очищали методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Потрібні фракції концентрували та очищали методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою та висушували струменем N_2 , потім у вакуумі при 40°C протягом 16 годин. Вихід: 0,011г 4-[[5-етиніл-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу; Тпл. 165-175°C.

Приклад 2.B21

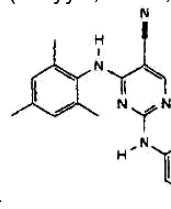
Сполуку (3) (0,000906 моль), трибутилфенілстанан (0,000906 моль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,002718 моль) та 1,4-діоксан (3мл) поєднували під атмосферою N_2 у герметизованій пробірці та нагрівали до 110°C протягом 16 годин. Дану реакційну суміш охолоджували та концентрували шляхом роторного випарювання. Зразок очищали методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, потім висушували під струменем Ar . В результаті висушування у вакуумі одержали 0,0845г 4-[[5-феніл-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу; Тпл. 209-214°C.

Приклад 2.B22

Сполуку (3) (0,001 моль), тетраетнілстанан (0,22мл), 1,4-діоксан (2мл) та $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,112г) поєднували у герметизованій пробірці під атмосферою Ar . Дану суміш перемішували та нагрівали до 100°C протягом 16 годин. Знову додавали тетраетнілстанан та $\text{Pd(PPh}_3)_4$. Реакційну суміш помішували під Ar , перемішували та нагрівали. Реакційну суміш концентрували методом роторного випарювання та очищали методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії. Даний матеріал висушували струменем N_2 та у вакуумі протягом 4 годин при 60°C з одержанням 0,422г 4-[[5-етиніл-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу; Тпл. 237-242°C.

Приклад 2.B23

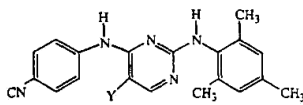
Сполуку (3) (0,001225 моль), CuCN (0,001470 моль) та N,N -диметилформамід (2мл) поєднували у герметизованій пробірці під атмосферою Ar , потім перемішували та нагрівали до 160°C протягом 16 годин. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (елюент: CH_2Cl_2 /гексан 1/1, потім чистий CH_2Cl_2). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок розтирали під CH_2Cl_2 при кімнатній температурі. Тверду речовину висушували (вакуум, 40°C, 24 години) з одержанням 0,0864г



жанням 0,0864г (24%); Тпл. 254-259°C.

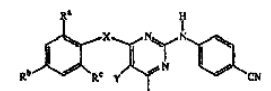
У Таблицях 2, 3, 4 та 5 перелічені сполуки формули (I-B), котрі були одержані аналогічно з одним із вищенаведених прикладів.

Таблиця 2



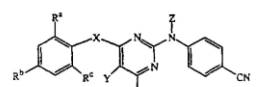
Спол. №	Прикл. №	Y	Фізичні дані
1	2.B1a	Cl	-
2	2.B1a	Br	Тпл. 227-228 °C
22	2.B11	NO ₂	Тпл. 224-226 °C

Таблиця 3



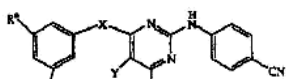
Спол. №	Прикл. №	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	
3	2.B1b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Br	H	Тпл. 227-228 °C
4	2.B2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	Тпл. 241-242 °C
5	2.B3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	H	Тпл. 224-226 °C
6	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	H	Тпл. 218-219 °C
7	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S	Cl	H	Тпл. 264-266 °C
8	2.B5	CH ₃	Br	CH ₃	O	Cl	H	Тпл. 237-238 °C
9	2.B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Cl	H	Тпл. 217-219 °C
10	2.B4	Br	CH ₃	Br	NH	Cl	H	Тпл. 262-263 °C
11	2.B4	Br	CH ₃	F	NH	Cl	H	Тпл. 200-202 °C
12	2.B4	CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	NH	Cl	H	Тпл. 214-215 °C
13	2.B4	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	H	Тпл. 281-283 °C
14	2.B4	Cl	Cl	CH ₃	NH	Cl	H	Тпл. 243-245 °C
15	2.B5	Cl	Br	CH ₃	O	Cl	H	Тпл. 244-247 °C
16	2.B5	CH ₃	Cl	CH ₃	O	Cl	H	Тпл. 232-235 °C
17	2.B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	Тпл. 288-289 °C
18	2.B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	H	Тпл. 283-284 °C
19	2.B7	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	Тпл. 266-268 °C
20	2.B3	Cl	Cl	CH ₃	NH	Br	H	Тпл. 253-254 °C
21	2.B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Br	H	Тпл. 243-245 °C
23	2.B23	CH ₃	CN	CH ₃	NH	CN	H	Тпл. 275-290 °C
24	2.B23	CH ₃	Br	CH ₃	NH	CN	H	Тпл. 291-299 °C
25	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	Тпл. 248-250 °C
26	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	Тпл. 255-256 °C
27	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH ₂	-
28	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	Тпл. 213-214 °C
29	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-C ₂ H ₅	Тпл. 263-264 °C
30	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	NH ₂	Тпл. 272-274 °C
31	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	NH ₂	Тпл. 199-202 °C
32	2.B11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	NO ₂	H	Тпл >300 °C
33	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	H	Тпл. 207-215 °C
34	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Cl	Тпл. 225-226 °C
35	2.B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Cl	Тпл. 273-276 °C
36	2.B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Br	Тпл. 281-282 °C
37	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Br	Тпл. 214-215 °C

Таблиця 4



Спол. №	Прикл. №	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	Z	
38	2.B17C	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	C(=O)-CH ₃	Тпл. 194-196 °C

Таблиця 5



Спол. №	Прикл. №	R ^a	R ^b	X	Y	Q	
39	2.B5	Cl	Cl	S	Br	H	Тпл. 198-200 °C

2.С. Фармакологічний приклад

Приклад 2.С.1

Такий самий тест, що й описаний вище для сполук формули (I-A) (приклад 1.С.1), був застосований для *in vitro* оцінки анти-ВІЛ агентів формули (I-B). Було показано, що сполуки формули (I-B) ефективно інгібують ВІЛ-1. У Таблиці 6 нижче наведені значення IC₅₀, CC₅₀ та SI для сполук формули (I-B).

Таблиця 6

Спол. №	IC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
2	0,030	82,6	2730
3	0,006	4,4	738
1	0,004	10,9	2787
4	0,002	10,0	5555
5	0,002	0,4	178
6	0,009	>100	>11049
7	0,084	>100	>1182
8	0,012	>100	>8298
9	0,003	1,2	376
10	0,005	0,4	92
11	0,002	0,4	183
12	0,020	48,5	2393
13	0,0005	0,4	860
14	0,002	0,4	191
15	0,010	>100	>9661
16	0,010	>100	>10416
17	0,002	>10	>6451
18	0,001	>10	>7142

Сполуки формули (I-C)

У розділах, що наведені нижче, скорочення "RT" відповідає кімнатній температурі, "THF" відповідає тетрагідрофурану і "EtOAc" відповідає етилацетату.

3.А. Одержання проміжних сполук

Приклад 3.А.1

Вихідний матеріал 2,4-дихлоро-1,3,5-триазин був одержаний з 34,8% виходом за методом Synthesis 1981, 907. Розчин 2,4-дихлоро-1,3,5-триазину (0,0238 моль) у 1,4-діоксані (120мл) був одержаний при енергійному перемішуванні. Однією порцією додавали 4-амінобензонітрил (0,0240 моль), в результаті чого утворилась суспензія. Додавали N,N-біс(1-метилетил)етанамін (0,0241 моль). Реакційну суміш перемішували при RT протягом 48 годин. Дану реакційну суміш концентрували у вакуумі з утворенням в'язкого оранжевого сиропу, котрий розчиняли у EtOAc та обробляли холодним 1M NaOH. Поєднані водні фази піддавали зворотній екстракції EtOAc. Поєднані органічні екстракти осушували над MgSO₄, фільтрували, і фільтрат випарювали з одержанням 5,27г жовтого порошку, котрий піддавали флеш хроматографії на силікагелі (елюент: від 100% CH₂Cl₂ до 90:10 CH₂Cl₂:Et₂O). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 3,87 г білої твердої речовини, котру рекристалізували із CH₃CN, відфільтровували та висушували і одержали 3,57г (64,8%) 4-[(4-хлоро-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 1)

3.В. Одержання кінцевих сполук

Приклад 3.В.1

Проміжну сполуку (1) (0,00160 моль) частково розчиняли шляхом розмішування у 1,4-діоксані (10мл). Послідовно додавали 2,4,6-триметилбензоламін (0,00164 моль) та N,N-біс(1-метилетил)етанамін (0,00164 моль), і утворену в результаті суспензію нагрівали із оберненим холодильником при перемішуванні. Дану суміш прояснювали при 40-50°C. Після 4,5 днів нагрівання із оберненим холодильником реакційну суміш охолоджували до RT, розводили Et₂O та обробляли

холодним 1М NaOH. Для розчинення всього матеріалу поміж двома зазначеними шарами додавали EtOAc. Органічну фазу відокремлювали та екстрагували холодним 1М NaOH. Поєднані водні фракції промивали EtOAc з додаванням твердого NaOH для встановлення pH на рівні >10. Поєднані органічні фази осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі з одержанням 0,60г коричневої воскоподібної речовини. Цю фракцію очищали методом флеш колонкової хроматографії на силікагелі (елюент від 100% CH₂Cl₂ до 80:20 CH₂Cl₂/Et₂O). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали з одержанням 0,40г білої воскоподібної твердої речовини, котру рекристалізували із CH₃CN. Осад відфільтровували та висушували з одержанням 0,24г (45,4%) 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу (сполука 1).

Приклад 3.B.2

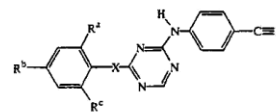
NaN (0,0025 моль) та THF (5 мл) вводили в колбу, обладнану додатковою лійкою. По краплях додавали розчин 2,4,6-триметилфенолу (0,00206 моль) у THF (15мл) при перемішуванні протягом 15 хвилин. Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Однією порцією додавали проміжну сполуку (1) (0,00203 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 днів. Реакцію гасили, виливаючи суміш на лід (75мл). Після плавлення утворилась мінімальна кількість осаду. Суміш обробляли Et₂O та EtOAc, і дані фракції розділяли. Величину pH водної фракції встановлювали на рівні >10 шляхом обробки твердим NaOH і екстрагували EtOAc. Поєднані органічні фази обробляли холодним 1М NaOH. Органічні фази осушували над MgSO₄. Концентрування у вакуумі дало 0,65г білого порошку. Дану фракцію піддавали рекристалізації із CH₃CN, відфільтровували та висушували з одержанням 0,50г (74,4%) 4-[[4-[(2,4,6-триметилфенокси)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу (сполука 2)

Приклад 3.B.3

Проміжну сполуку (1) (0,00203 моль) та 1,4-діоксан (15мл) вводили в колбу та перемішували. Послідовно додавали 2,4,6-триметилбензолтіол (0,00204 моль) та N,N-біс(1-метилетил)етанамін (0,00207 моль) і перемішували при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1 години додавали THF (10мл). Дану реакційну суміш нагрівали із оберненим холодильником протягом 64 годин і охолоджували до RT. Реакційну суміш розводили EtOAc та обробляли холодним 1М NaOH. Водну фазу екстрагували EtOAc при підтримці pH на рівні >10 за допомогою твердого NaOH. Поєднані органічні фази осушували над MgSO₄ та концентрували з одержанням 0,75г жовтого порошку. Залишок кристалізували із CH₃CN, відфільтровували та висушували з одержанням 0,64г (90,7%) 4-[[4-[(2,4,6-триметилфеніл)тіо]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]бензонітрилу (сполука 3).

У Таблиці 7 перелічені сполуки формули (I-C), котрі були одержані згідно з одним із наведених вище прикладів.

Таблиця 7



Спол №	Прикл №	X	R ^a	R ^b	R ^c	Фізичні дані
1	3 B1	-NH-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Тпл 248-249 °C
2	3 B2	-O-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Тпл 220-221 °C
3	3 B2	-O-	CH ₃	Br	Cl	Тпл 221-222 °C
4	3 B3	-S-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Тпл 256-257 °C
5	3 B2	-O-	Br	CH ₃	Br	Тпл 255-257 °C
6	3 B1	-NH-	Br	CH ₃	Br	Тпл 285-286 °C
7	3 B1	-NH-	CH ₃	Br	CH ₃	Тпл 248-249 °C

3.C. Фармакологічний приклад

Приклад 3.C.1

Такий самий тест, що й описаний вище для сполук формули (I-A) (приклад 1.C.1), був застосований для *in vitro* оцінки анти-ВІЛ агентів формули (I-C). Було показано, що сполуки формули (I-C) ефективно інгібують ВІЛ-1. У Таблиці 8 нижче наведені значення IC₅₀, CC₅₀ та SI для сполук формули (I-C).

Таблиця 8

С пол.№	IC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
1	0,0004	9,1	22722
2	0,0006	>100	>166666
3	0,0011	56,2	53536
4	0,0022	>100	>46511
5	0,0016	10,1	6452
6	0,0005	1,0	1901
7	0,0007	27,8	39722

4. Одержання частинок даного винаходу

8г сполуки 17 формули (I-A) та 12г гідроксипропіл метилцелюлози 2910 5мПа.с (HPMC 2910 5мПа.с) змішували до утворення гомогенної суміші. Дану суміш подавали в одношнековий екструдер Gimas L/D 24:1 з наступними робочими параметрами: швидкість шнека 30 обертів/хвилину, температура у межах 70-235°C. Вихід дорівнював 17г (85%). Екструдат, одержаний із розплаву, розмелювали, і фракції з розміром частинок менше 150мкм (кондиція I у пункті 6) та між 500 та 850мкм (кондиція II у пункті 6) збирали.

5. Термостійкість антивірусних сполук в екструдаті із розплаву

Термостійкість сполуки 17 формули (I-A) після екструзії із розплаву визначали методом високоефективної рідинної хроматографії. Будь-якої деградації даної антивірусної сполуки не спостерігалося, що підтверджує термостійкість зазначеної сполуки після екструзії із розплаву.

6. Дослідження розчинності

In vitro дослідження розчинності проводились на фракціях екструдату із розплаву, що описані у пункті 4. По 375г кожної фракції вводили безпосередньо у середовище для розчинення. Фракцією з розміром частинок 500-850мкм заповнювали також желатинову капсулу nr. 0 EL, котру потім вводили у середовище для розчинення (III). Середовищем для розчинення слугувало 900мл 0,1N HCl при 37°C в Апараті 2 (USP 23, <711> Dissolution, pp. 1791-1793) (мішалка, 100 обертів/хвилину). Конце-

нтрацію активного інгредієнта сполуки 17 формули (I-A), що розчинявся у даному випробному середовищі, визначали шляхом відбирання 3мл проби у визначений момент часу, фільтрування даної проби через мілекс-LCR фільтр, вимірювання оптичної густини при 286нм та обчислення із цих даних концентрації.

Були одержані наступні результати:

Час (хвилини)	Відсоток розчиненого активного інгредієнта		
	I	II	III
0	0,00	0,00	0,00
5	64,32	33,96	12,90
15	76,44	69,18	52,02
30	82,74	79,50	79,08
45	91,50	84,84	88,98

60	98,34	92,40	92,28
----	-------	-------	-------

I: сполука 17 формули (I-A)- НРМС 2910 5мПа.с (1:1,5 (вага/вага); фракція з розміром частинок менше 150мкм

II: сполука 17 формули (I-A): НРМС 2910 5мПа.с (1:1,5 (вага/вага); фракція з розміром частинок 500-850мкм

III: сполука 17 формули (I-A): НРМС 2910 5мПа.с (1:1,5 (вага/вага); фракція з розміром частинок 500-850мкм, якою заповнювали желатинову капсулу nr. 0 EL

In vitro дослідження розчинності, що проводились на фракціях екструдату із розплаву та на фракції, якою заповнювали желатинову капсулу, показали, що виділення даних ліків досягало через 60 хвилин принаймні 85%.