



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 311614

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 251/48, 251/18, 405/12, 403/06,
A 61 K 31/53

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19974368	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1997.09.22	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1997.09.22	(30) Prioritet	1996.10.01, US, 27260
(41) Alm. tilgj.	1998.04.02		
(45) Meddelt dato	2001.12.17		

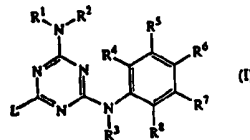
(71) Patenthaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
(72) Oppfinner	Michael Joseph Kukla, Spring House, PA, US Donald W. Ludovici, Spring House, PA, US Paul Adriaan Jan Janssen, Vosselaar, BE Jan Heeres, Vosselaar, BE Henri Emiel Lodewijk Moereels, Ekeren, BE
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Substituerte diamino-1,3,5-triazinderivater**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen vedrører forbindelser med formel



de terapeutisk akseptable syreaddisjonssaltene og de stereokjemisk isomere formene derav, hvor R¹ og R² er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen; hydrok-sy; amino; valgfritt substituert C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkyloksy; C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl; Ar¹; mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino; mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl; dihydro-2(3H)-furanon; eller R¹ og R² sammen kan danne pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azido eller mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino; C₁₋₆alkyliden; R³ er hydrogen, Ar¹, C₁₋₆alkyl-karbonyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkyl substituert med C₁₋₆alkyloksykarbonyl; og R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen, hydrok-sy, halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy,

cyano, aminokarbonyl, nitro, amino, trihalometyl
eller trihalometyloksy; L er valgfritt substituert
C₁₋₁₀alkyl; C₃₋₁₀alkenyl; C₃₋₁₀alkynyl;
C₃₋₇cycloalkyl; Ar¹ er valgfritt substituert fenyl;
for fremstillingen av en medisin for behandlig av

individer som lider av HIV (Human Immunodeficiency
Virus) infeksjon. Videre vedrører den nye forbin-
delser som er undergrupper av forbindelsene med
formel (I), deres fremstilling og sammensetninger
som inneholder dem.

Foreliggende oppfinnelsen vedrører nye forbindelser med formel (I), som angitt i krav 1, hvilke har HIV replikasjonsinhiberende egenskaper. Oppfinnelsen vedrører videre fremgangsmåter ved fremstilling av slike nye forbindelser, 5 farmasøytiske sammensetninger som inneholder de nye forbindelsene og fremgangsmåte ved fremstilling av disse farmasøytiske sammensetninger samt anvendelsen av forbindelsene for fremstilling av en medisin.

Videre vedrører oppfinnelsen anvendelsen av forbindelser 10 med formel (I) for fremstilling av en medisin for behandling av individer som lider av HIV-infeksjon som angitt i krav 8, samt anvendelse av denne og en annen antiretroviral forbindelse for fremstilling av en kombinasjon for anvendelse som en medisin.

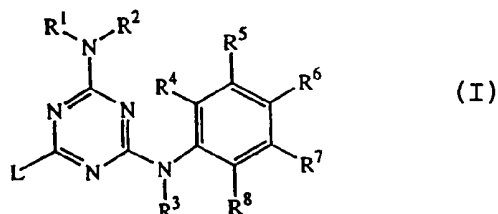
15 Oppfinnelsen vedrører også et produkt som angitt i krav 14 og en farmasøytisk sammensetning som angitt i krav 15 samt en forbindelse med formel (VII) som angitt i krav 9.

Forbindelser strukturelt beslektet med de foreliggende nye forbindelsene er kjent. DE 2,121,694, publisert 25. november 20 1971 viser et antall s-triaziner nyttige som anti-inflammatoriske, beroliggende, antivirale, krampeløsende, hypoglykemiske, diuretiske og vasodilaterende midler, og for modifisering av adrenokortiko hormonsekresjon. DE 2,226,474, publisert 22. februar 1973, viser diamino-1,3,5- 25 triazinderivater med hormonsekresjon økende aktivitet og anti-inflammatorisk effekt. Substituerte triaziner som har diuretisk aktivitet ble publisert i Guioca, *Ann. Pharm. Fr.*, 31:283-292 (1973). Flere 2,4-diamino-triaziner ble fremstilt i Kelarev V.I. et al., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1392-1397 (1987) og Kelarev V.I. et al., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1395-1399 (1992). Fremstillingen av 2-amino-4-benzyl-6-o-toluidino-s-triazin ble beskrevet i Yuki Y. et al., *Kobunshi Kagaku*, 26:141-147 (1969). Bruken 30 av aralkylguanaminer, spesielt 2-amino-4-anilino-6-benzyl-

s-triazin for produksjon av resiner beskrives i US 2,817,614, meddelt 24. desember 1957.

Det har uventet blitt funnet at forbindelsene med formel (I) effektivt inhiberer replikasjonen av HIV (human immunosvikt virus) og følgelig kan brukes for behandlingen av individer infisert med HIV.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av forbindelser med formel



de farmasøytisk akseptable syre addisjonssaltene og de stereokjemisk isomere formene derav, hvor

15

R¹ og R² er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen; hydroksy; amino; C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkyloksy; C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl; Ar¹; mono- eller di(C₁₋₆alkyl)-amino; mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl; dihydro-1(3H)-furanon; C₁₋₆alkyl substituert med en eller to substituenten hver uavhengig utvalgt fra amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, hydroksy, hydroksy-C₁₋₆alkyloksy, karboksyl, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, C₁₋₆alkyloksykarbonyl og tienyl; eller

20

R¹ og R² sammen kan danne azido eller mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino-C₁₋₄alkyliden;

R³ er hydrogen, Ar¹, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkyl substituert med C₁₋₆alkyloksykarbonyl; og

30

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen, halo, cyano, eller aminokarbonyl,

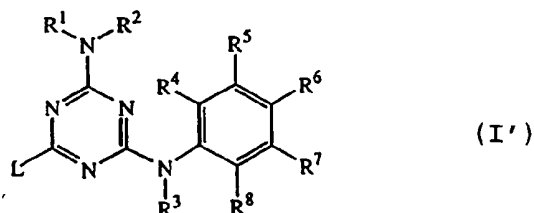
L er C₁₋₆alkyl; C₃₋₁₀alkenyl; eller

L er C₁₋₆alkyl substituert med en eller to substituent-
uavhengig utvalgt fra C₃₋₇cykloalkyl; indolyl eller indolyl
substituert med en, to, tre eller fire substituent-
uavhengig utvalgt fra halo, fenyl eller fenyl substituert
5 med en, to, tre, fire eller fem substituent-
uavhengig utvalgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, trihalometyl,
trihalometyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl; og

Ar¹ er fenyl eller fenyl substituert med en, to eller tre
10 substituent-
uavhengig utvalgt fra halo, C₁₋₆alkyl,
C₁₋₆alkyloksy, cyano, nitro, eller trifluormetyl; for frem-
stillingen av en medisin for behandling av individer som
lider av HIV (Humant immunsvikt virus) infeksjon.

Oppfinnelsen vedrører også nye forbindelser med formel

15



de farmasøytisk akseptable syre addisjonssaltene og de ste-
20 reokjemisk isomere formene derav, hvor substituentene er
som definert i krav 1. Forbindelsene (a) til(o)

25

Forb nr	Alk	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
a	1-(4-(2-metylpropyl)fenyl)etyl	H/H	H	CH ₃	H	H	H	H
b	1-(4-(2-metylpropyl)fenyl)etyl	H/H	H	H	H	NO ₂	H	H
c	1-(4-(2-metylpropyl)fenyl)etyl	H/H	C ₆ H ₅	H	H	H	H	H
d	1-(4-(2-metylpropyl)fenyl)etyl	H/H	H	NO ₂	H	CH ₃	H	H
e	1-(4-(2-metylpropyl)fenyl)etyl	H/H	H	H	H	NH ₂	H	H
f	4-(2-metylpropyl)fenylmetyl	H/H	H	H	CF ₃	H	H	H
g	1-(4-(2-metylpropyl)fenyl)etyl	H/H	H	H	H	Cl	H	H
h	4-(2-metylpropyl)fenylmetyl	H/H	H	H	H	H	H	H
i	3,4-dimetoksyfenylmetyl	H/H	H	H	H	H	H	H
j	2,3-dimetoksyfenylmetyl	H/H	H	H	H	H	H	H
k	3,4-dietoksyfenylmetyl	H/H	H	H	H	H	H	H
l	2-(3,5-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl)etyl	H/H	H	H	H	H	H	H
m	2-(3,5-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl)etyl	H/H	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H
n	fenylmetyl	H/H	H	CH ₃	H	H	H	H
o	fenylmetyl	H/H	H	H	H	H	H	H

ikke er inkludert.

Forbindelsene (a) til (f) er vist i DE 2,121,694 og DE 2,226,474; forbindelse (g) er vist i DE 2,226,474; forbindelsene (h) til (k) er vist i *Guioca, Ann. Pharm. Fr.*, 31:283-292 (1973); forbindelsen (l) er vist i *Kelarev V.I. et al., Khim. Geterotsykl. Soedin.*, 1392-1397 (1987); forbindelse (m) er vist i *Kelarev V.I. et al., Khim. Geterotsykl. Soedin.*, 1395-1399 (1992); forbindelse (n) beskrevet i *Yuki Y. et al. Kobunshi Kagaku*, 26:141-147 (1969); og forbindelse (o) er beskrevet i US 2,817,614.

Brukt i de foregående definisjonene og heretter betyr halo fluor, klor, brom og jod; C₁₋₂alkyl inkluderer metyl og etyl; C₁₋₃alkyl definerer rettkjedede og forgrenede hydrokarbonradikaler som har fra 1 til 3 karbonatomer slik som for eksempel, metyl, etyl, propyl og lignende; C₁₋₄alkyl omfatter de rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikalene som definert i C₁₋₃alkyl samt de høyere homologene derav inneholdende 4 karbonatomer slik som for eksempel, butyl og lignende; C₁₋₆alkyl omfatter de rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikalene som definert i C₁₋₄alkyl samt de høyere homologene derav inneholdende 5 eller 6 karbonatomer slik som for eksempel, pentyl eller heksyl;

C₁₋₄alkyliden definerer bivalente rettkjedede og forgrenede hydrokarboner som har fra 1 til 4 karbonatomer slik som for eksempel, metylen, etyliden, propyliden, butyliden og lignende; C₃₋₇cykloalkyl er generisk for syklopropyl, syklobutyl, cyclopentyl, cykloheksyl og cykloheptyl; C₃₋₁₀alkenyl definerer rettkjedede og forgrenede hydrokarbonradikaler inneholdende en dobbeltbinding og som har fra 3 til 10 karbonatomer slik som for eksempel, 2-propenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-metyl-2-butenyl, 3-heksenyl, 3-heptenyl, 2-oktenyl, 2-nonenyl, 2-desenyl og lignende, hvor karbonatomet bundet til triazin-ringen fortrinnsvis er et alifatisk karbonatom;

C₁₋₆alkandiyl definerer bivalente rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler som har fra 1 til 6 karbonatomer slik som for eksempel, metylen, 1,2-etandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-heksandiyl og forgrenede isomerer derav.

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene som nevnt over er ment å omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssaltformene som forbindelsene med formel (I) og (I') er i stand til å danne. Forbindelsene med formel (I) eller (I') som har basiske egenskaper kan konverteres til sine farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter ved å behandle basene dannet med en passende syre. Passende syrer omfatter for eksempel, uorganiske syrer slik som hydrohaliosyrer, f. eks. saltsyre eller bromsyre; svovelsyre; salpetersyre; fosforsyre og lignende syrer; eller organiske syrer slik som for eksempel, eddiksyre, propansyre, hydroksyeddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre (dvs. butandisyre), maleinsyre, fumarsyre, eple-syre, vinsyre, sitronsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, cyklamsyre, salisylsyre, p-aminosalisylsyre, pamoinsyre og lignende syrer.

Begrepet addisjonssalt omfatter også hydratene og løsningsaddisjonsformene som forbindelsene med formel (I) eller

(I') er i stand til å danne. Eksempler på slike former er f.eks. hydrater, alkoholater og lignende.

Begrepet stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) eller (I') brukt her, definerer alle mulige forbindelser dannet av de samme atomene bundet med den samme sekvensen av bindinger, men som har forskjellige tredimensjonale strukturer hvilke ikke er ombyttbare, som forbindelsene med formel (I) eller (I') kan besitte. Uten at annet er nevnt eller indikert omfatter den kjemiske betegnelsen av en forbindelse blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere former som forbindelsen kan besitte. Blandingen kan inneholde alle diastereomere og/eller enantiomere av basis molekylstrukturen av forbindelsen. Alle stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) eller (I') både i ren form eller i blanding med hverandre er ment å bli omfattet innenfor rekkevidden av den foreliggende oppfinnelsen.

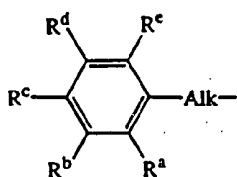
Noen av forbindelsene med formel (I) eller (I') kan også eksistere i sine tautomere former. Slike former er, selvom de ikke er eksplisitt indikert i formelen over, ment å være inkludert innenfor rekkevidden av den foreliggende oppfinnelsen.

Heretter, når begrepet "forbindelser med formel (I) eller (I')" benyttes, er det ment å også inkludere de farmasøytisk akseptable syreaddisjonsaltene og alle stereoisomere former.

En spesiell gruppe forbindelser er forbindelser med formel (I-P) og inkluderer de forbindelsene med formel (I) eller (I') hvor

R^1 og R^2 er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen, C_{1-6} alkyl, Ar^1 eller mono- eller di(C_{1-6} alkyl)aminokarbonyl;

R³ er hydrogen, C₁₋₆alkyl eller Ar¹; og
 Ar¹ er fenyl eller fenyl substituert med en, to eller tre
 substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo,
 C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, nitro eller trifluormetyl;
 5 og
 L er et radikal med formel



10 hvor Alk er C₁₋₆alkandiyl;

R^a, R^b, R^c, R^d og R^e er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen,
 halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, trihalometyl eller trihalome-
 tyloksy; eller

R^a og R^b sammen kan danne et bivalent radikal med formel

15 -CH=CH-NR⁹- (a-1),

-NR⁹-CH=CH- (a-2),

hvor R⁹ er hydrogen;

R⁴, R⁵, R⁷ og R⁸ er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen,
 halo, cyano, aminokarbonyl;

20 R⁶ er cyano eller aminokarabonyl.

En annen spesiell gruppe med forbindelser er de forbindel-
 sene med formel (I-P) hvorfra forbindelsene (a) til (o) er
 ekskludert, forbindelsene er representert med formel (I'-
 25 P).

Interessante forbindelser er de forbindelsene med formel
 (I') hvor NR¹R² er forskjellig fra amino.

Andre interessante forbindelser er de forbindelsene med
 formel (I') hvor L er C₁₋₆alkyl; C₃₋₁₀alkenyl; eller L er
 30 C₁₋₆alkyl substituert med en eller to substituenten uavhen-

gig utvalgt fra C₃₋₇,cykloalkyl; indolyl eller indolyl substituert med en, to, tre eller fire substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo; fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkyloksy, trihalometyl, trihalometyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl.

Andre interessante forbindelser er de forbindelsene med formel (I) hvor en av de følgende restriksjonene gjelder:

- i) R⁴ er halo, cyano eller aminokarbonyl eller;
- ii) R⁵ er halo, cyano, aminokarbonyl eller;
- iii) R⁶ er cyano, eller aminokarbonyl eller;
- iv) R⁷ er halo, cyano, aminokarbonyl eller
- v) R⁸ er halo, cyano eller aminokarbonyl.

Spesielle forbindelser er de forbindelsene med formel (I) eller (I') hvor L er C₃₋₁₀alkenyl eller C₁₋₂alkyl substituert med en eller to substituenten uavhengig utvalgt fra C₃₋₇,cykloalkyl; indolyl eller indolyl substituert med en, to tre eller fire substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo, fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, trihalometyl, trihalometyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl; mer spesielt, hvor L er C₅₋₈alkenyl eller C₁₋₂alkyl substituert med en eller to substituenten uavhengig utvalgt fra cyklopropyl; indolyl eller indolyl substituert med halo; fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo, hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, trihalometyl, trihalometyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl.

Spesielle forbindelser er også de forbindelsene med formel (I) hvor R⁴, R⁷ og R⁸ er hydrogen og R⁵ og R⁶ hver uavhengig er hydrogen, cyano, halo eller aminokarbonyl eller forbindelser med formel (I') hvor R⁴, R⁷ og R⁸ er hydrogen, R⁵ er hydrogen, cyano, halo, cyano eller aminokarbonyl og R⁶ er cyano eller aminokarbonyl; mer spesielt forbindelser med formel (I) eller (I') hvor R⁴, R⁵, R⁷ og R⁸ er hydrogen og R⁶ er cyano.

Andre spesielle forbindelser er de forbindelsene med formel (I) eller (I') hvor R^1 og R^2 er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen, hydroksy, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy, C_{1-6} alkylkarbonyl; C_{1-6} alkyloksykarbonyl; Ar^1 ; mono- eller di(C_{1-6} alkyl)aminokarbonyl; dihydro-2(3H)-furanon; C_{1-6} alkyl substituert med en eller to substituenten hver uavhengig utvalgt fra amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonyl-amino, hydroksy, hydroksy C_{1-6} alkyloksy, karboksyl, mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkyloksykarbonyl og tienyl; eller R^1 og R^2 sammen danner azido eller mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-4} alkyliden; mer spesielt hvor R^1 er hydrogen og R^2 er hydrogen; hydroksy; amino; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloksy; C_{1-6} alkylkarbonyl; C_{1-6} alkyloksykarbonyl; Ar^1 ; mono- eller di(C_{1-6} alkyl)aminokarbonyl; dihydro-2(3H)-furanon; C_{1-6} alkyl substituert med en eller to substituenten hver uavhengig utvalgt fra amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonyl-amino, hydroksy, hydroksy- C_{1-6} alkyloksy, karboksyl, mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkyloksy-karbonyl eller tienyl.

En foretrukket gruppe av forbindelser er de forbindelsene med formel (I) eller (I') hvor L er 2,6-diklorfenylmetyl.

En annen foretrukket gruppe med forbindelser er de forbindelsene med formel (I) eller (I') hvor R^3 er hydrogen, R^4 , R^5 , R^7 og R^8 er hydrogen og R^6 er cyano.

Enda en annen gruppe foretrukne forbindelser er de forbindelsene med formel (I) eller (I') hvor R^1 er hydrogen og R^2 er hydrogen eller hydroksy.

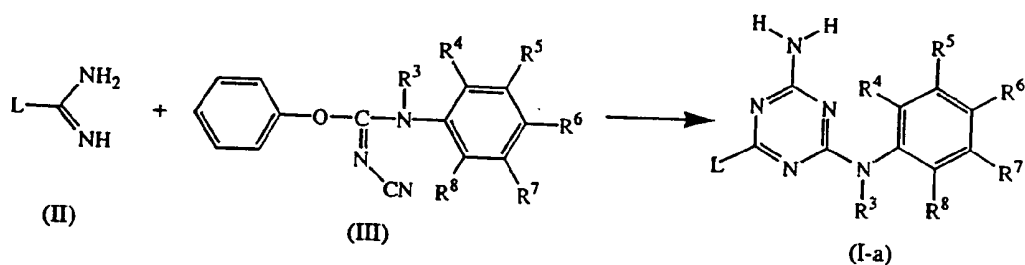
Mer foretrukket er de forbindelsene med formel (I) eller (I') hvor L er 2,6-diklorfenylmetyl, R^3 er hydrogen, R^4 , R^5 , R^7 og R^6 er cyano.

Mest foretrukne forbindelser er 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril; 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-(hydroksyamino)-1,3,5-triazin-2-

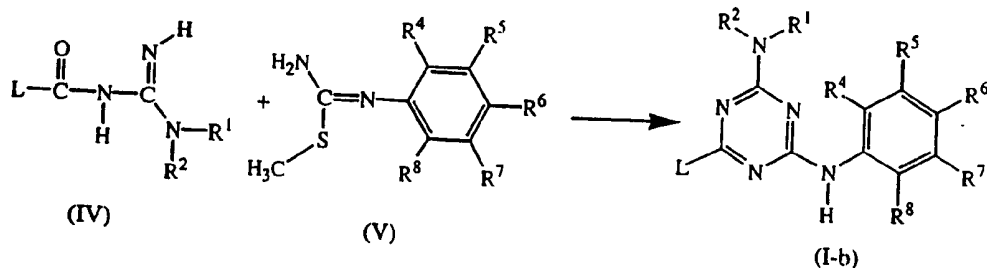
yl]amino]benzonitril og de farmasøytisk akseptable syreadisjonssaltene derav.

Generelt kan forbindelsene med formel (I) fremstilles i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i DE 2,121,694, DE 2,226,474 og Guioca, *Ann. Pharm. Fr.*, 31:283-292 (1973).

Forbindelsene med formel (I-a), som er forbindelser av formel (I) hvor R^1 og R^2 er hydrogen, kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (II) med et intermediat med formel (III) i et reaksjonsinert løsemiddel slik som f. eks. *N,N*-dimetylformamid.

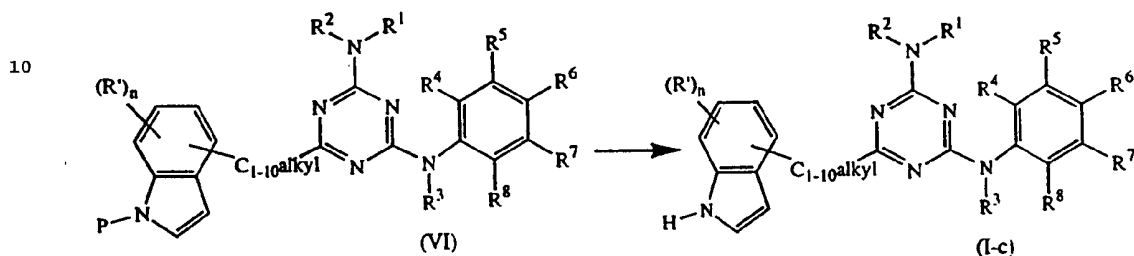


Forbindelser med formel (I-b), som er forbindelser med formel (I') hvor R^3 er hydrogen, kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (IV) med et intermediat med formel (V) i et reaksjonsinert løsemiddel slik som f.eks. *N,N*-dimetylformamid.

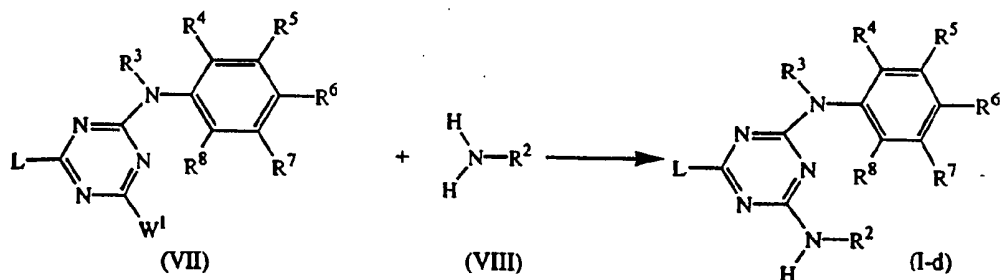


Forbindelser med formel (I') hvor L er C_{1-6} alkyl substituert med indolyl eller indolyl substituert med en, to, tre eller fire substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo,

substituentene er representert med (R') _n hvor n er 1 til 4 og forbindelsene er representert med formel (I-c), kan fremstilles ved å avbeskytte et intermediat med formel (VI) hvor P er en egnet beskyttelsesgruppe slik som for eksempel en toluensulfonyloksygruppe eller lignende, ifølge kjente avbeskyttelsesteknikker slik som reflux i et reaksjonsinert løsemiddel, f. eks. vann, metanol eller en blanding derav, i nærvær av en base, f. eks. kaliumkarbonat eller lignende.



Forbindelse med formel (I') hvor R^1 er hydrogen, forbindelsene er representert med formel (I-d), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (VII) hvor W^1 er en egnet utgående gruppe slik som for eksempel et halogen med et aminoderivat med formel (VIII) i et reaksjonsinert løsemiddel slik som, for eksempel, 1,4-dioksan og lignende, i nærvær av en egnet base slik som, for eksempel, natriumhydroksyd, trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin eller lignende.

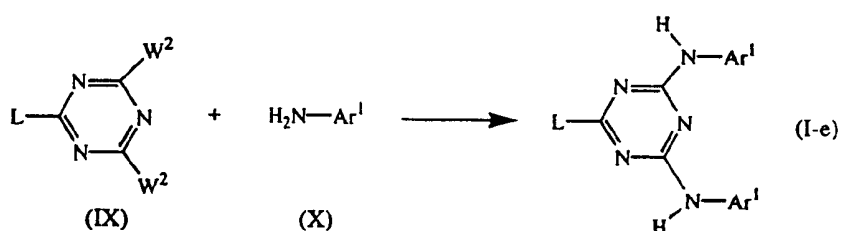


25 Dersom R^2 inneholder en hydroksyenheter, kan det være passende å utføre reaksjonen over med en beskyttelse av intermediet (VIII) hvor hydroksyenheteren bærer en egnet beskyttelsesgruppe P som, for eksempel, kan være en trialkylsilyl gruppe, og deretter fjerne beskyttelsesgruppen ifølge kjente metodologier.

30

Forbindelser med formel (I) hvorved R^1 og R^3 er hydrogen og R^2 og $C_6(R^4R^5R^6R^7R^8)$ -enheten er identiske, forbindelsen er representert ved formel (I-e), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (IX) hvor W^2 er en egnet utgående gruppe slik som, for eksempel, et halogen eller lignende, med et intermediat med formel (X) i et reaksjonsinert løsemiddel slik som, for eksempel, 1,4-dioksan.

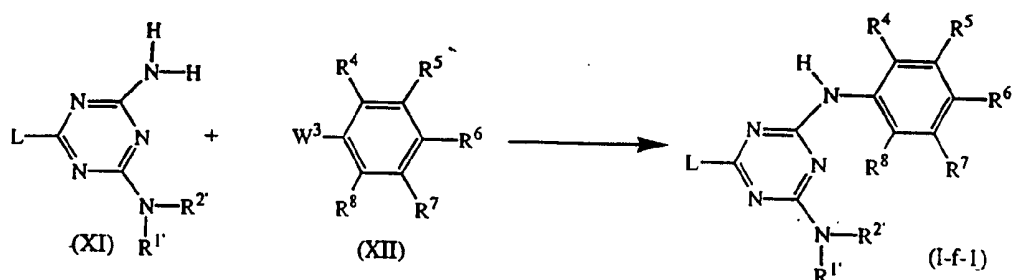
10



15

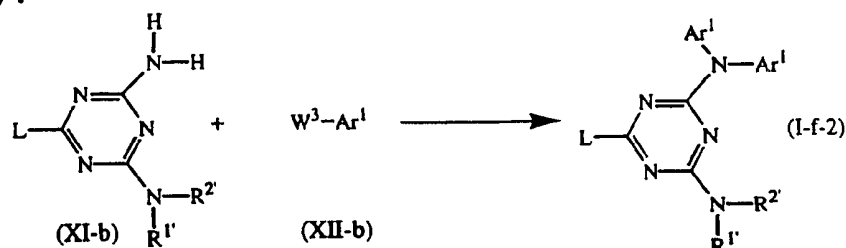
Forbindelser med formel (I') hvor R^1 og R^2 annet enn hydrogen er representert med henholdsvis $R^{1'}$ og $R^{2'}$, forbindelsene er representert ved formel (I-f-1), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XI) med et intermediat med formel (XII) hvor W^3 er en egnet utgående gruppe slik som, for eksempel, et halogen i et reaksjonsinert løsemiddel slik som, for eksempel, *N,N*-dimetylformamid eller *N,N*-dimetylacetamid, og i nærvær av en egnet base slik som, for eksempel, natriumhydrid eller kaliumkarbonat.

20



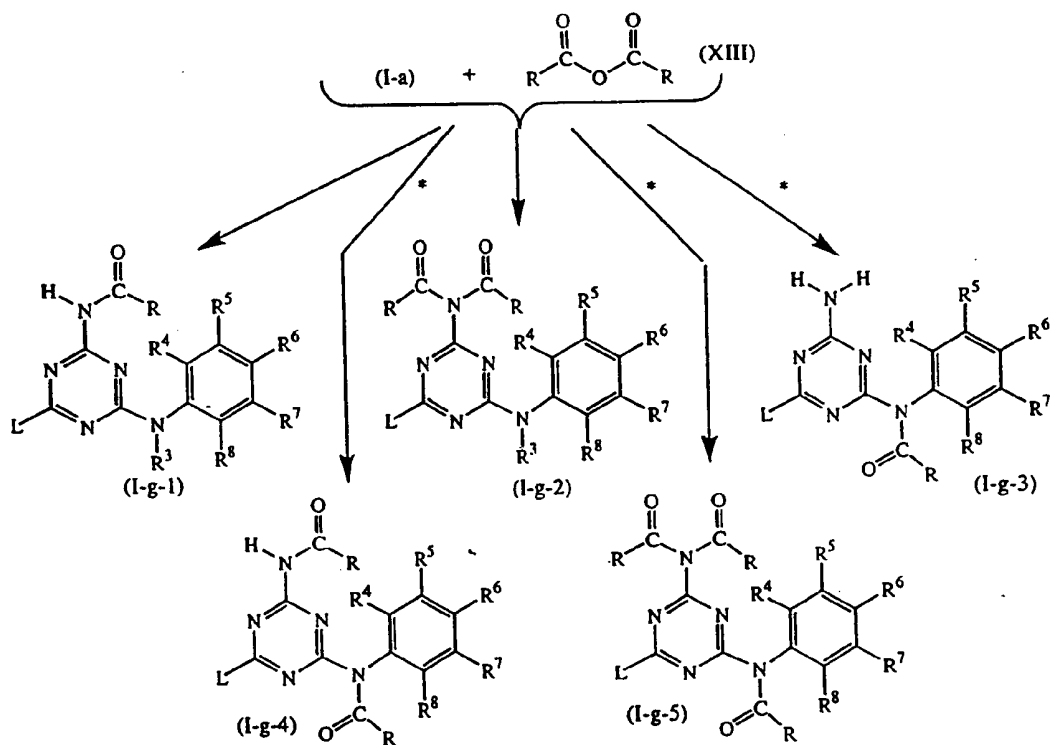
25

Dersom intermediet (XII) er begrenset til $W^3-\text{Ar}^1$ (XII-b) og R^3 er hydrogen, kan reaksjonstiden tilpasses til å danne de disubstituerte analogene som er representert med formel (I-f-2).

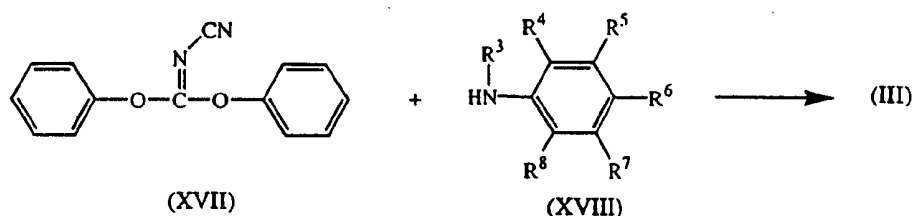


Forbindelsene med formel (I') kan videre fremstilles ved å konvertere forbindelser med formel (I') til hverandre ifølge kjente gruppetransformasjonsreaksjoner.

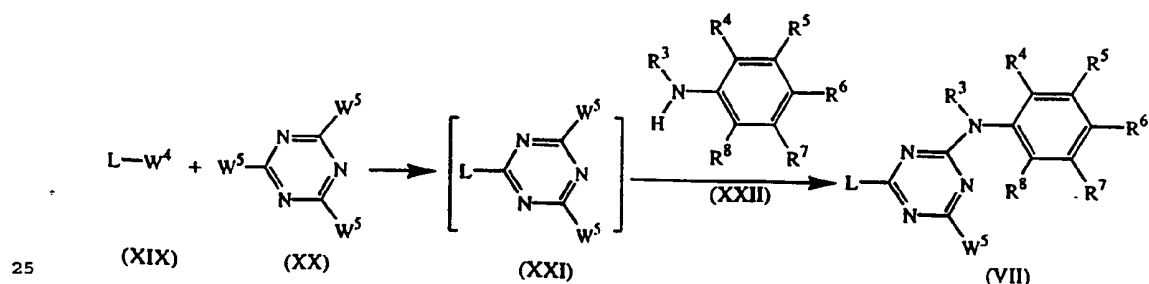
For eksempel kan forbindelser med formel (I-a) reageres med et anhydrid med formel (XIII) hvor R er definert slik at -C(=O)-R er en del av definisjonen av R¹ eller R², ifølge metoden beskrevet i Arch. Pharm. (Waldheim)1986, 319, 275, og derved danne forbindelsene med formel (I-g). I denne reaksjonen er reflukstiden kritisk; lenger tid fører til lave utbytter av det monosubstituerte sluttproduktet og øker dannelsen av di- og, der det er mulig, trisubstituerte sluttprodukter.



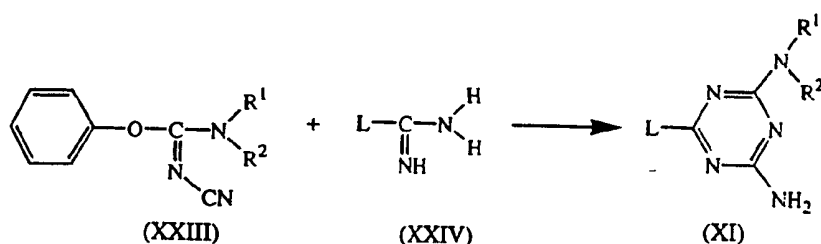
*:bare dersom R³ er H



Intermediater med formel (VII) kan fremstilles ved å først
 5 lage et Grignard-reagens av et intermediat med formel (XIX)
 hvor W^4 er en egnet utgående gruppe slik som, for eksempel,
 et halogen, f.eks. brom, i nærvær av magnesium i et reak-
 sjonsinert løsemiddel, for eksempel, dietyleter, og deret-
 10 ter reagere Grignard-reagenset med et intermediat med for-
 mel (XX) hvor W^5 er en egnet utgående gruppe slik som, for
 eksempel, et halogen, f.eks. klor, i et reaksjonsinert lø-
 semiddel slik som, for eksempel, benzen, derved dannes et
 intermediat med formel (XXI). Det kan være bekvemt å utføre
 15 reaksjonen over under inert atmosfære slik som, for eksem-
 pel, argon. Intermediat (XXI) kan isoleres fra reaksjonsme-
 diet, eller kan reageres videre *in situ* med et intermediat
 med formel (XXII) i et reaksjonsinert løsemiddel slik som,
 for eksempel, 1,4-dioksan, og i nærvær av en egnet base
 slik som, for eksempel, diisopropyletanamin eller lignende,
 20 derved dannes et intermediat med formel (VII). Intermedia-
 tene med formel (VII) er ansett å være nye.



Intermediater med formel (XI) kan fremstilles ved å reagere
 et intermediat med formel (XXIII) med et intermediat med
 formel (XXIV) i et reaksjonsinert løsemiddel slik som, for
 eksempel, *N,N*-dimetylformamid.



Forbindelser med formel (I') og noen av intermediatene kan
 5 ha ett eller flere stereogene senter i sin struktur, representert med en R- eller en S-konfigurasjon.

Forbindelsene med formel (I'), som fremstilt i de over beskrevne fremgangsmåtene, kan syntetiseres som blandinger av stereoisomere former, spesielt i form av racemiske blandinger av enantiomere hvilke kan separeres fra hverandre ved å
 10 følge kjente oppløsningsprosedyrer. De racemiske forbindelsene med formel (I) kan konverteres til de tilsvarende diastereomere saltformene ved reaksjon med en egnet kiralisyre. De diastereomere saltformene separeres deretter, for
 15 eksempel, ved selektiv eller fraksjonell krystallisering og enantiomerene frigjøres derfra med alkali. En alternativ måte å separere de enantiomere formene av forbindelsene med formel (I) involverer væskechromatografi som bruker en kiralstasjonærfase. De rene stereokjemisk isomere formene kan
 20 også utledes fra de korresponderende rene stereokjemisk isomere formene av de passende startmaterialene, forutsatt at reaksjonene skjer stereospesifikt. Fortrinnsvis dersom en spesiell stereoisomer er ønsket, vil forbindelsen bli syntetisert med stereospesifikke fremstillingsmetoder. Disse
 25 metodene vil fordelaktig anvende enantiomere rene startmaterialer.

Forbindelsene med formel (I) viser antiretrovirale egenskaper, spesielt mot HIV (humant immunsvikt virus), som er det etiologiske midlet fra AIDS (Acquired Immune Deficiency
 30 Syndrom) hos mennesker. HIV-viruset infiserer preferensielt humane T-4-celler og ødelegger dem eller endrer deres normale funksjon, spesielt koordinasjonen av immunsystemet. Som et resultat, har en infisert pasient et stadig synkende antall T-4-celler som videre oppfører seg abnormalt. Derfor

er det immunologiske forsvarssystemet ikke i stand til å bekjempe infeksjoner i neoplasma, og det HIV-infiserte individet dør vanligvis av opportunistiske infeksjoner slik som lungebetennelse eller av cancer. Andre tilstander assosiert med HIV-infeksjoner inkluderer trombocytopeni, Kaposi sarkom og infeksjoner i sentralnervesystemet karakterisert ved progressiv demyelinering, som resulterer i demensia og symptomer slik som progressiv dysatri, ataksi og desorientering. HIVinfeksjon har videre også blitt assosiert med perifer nevropati, progressiv generell lymfadenopati (PGL) og AIDSrelatert kompleks (ARC).

De foreliggende forbindelsene viser også aktivitet mot HIV-1-stammer som har oppnådd resistens mot kjente ikke-nukleoside revers transkriptaseinhibitorer. De har også lite eller ingen bindingsaffinitet til humane α -1 syreglykoprotein.

På grunn av deres antiretrovirale egenskaper, spesielt deres anti-HIV-egenskaper, spesielt deres anti-HIV-laktivitet er forbindelsene med formel (I), deres farmasøytisk akseptable salter og de stereoisomere formene derav nyttige i behandlingen av individer infisert med HIV og for profylaksen av disse individene. Generelt kan forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen være nyttige i behandlingen av varmblodige dyr infisert med virusene hvis eksistens er mediert, eller avhengig av enzymet revers transkriptase. Tilstander som kan forhindres eller behandles med forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen, spesielt tilstander assosiert med HIV og andre patogene retrovirus, inkluderer AIDS, AIDS-relatert kompleks (ACR), progressiv generell lymfadenopati (PGL), samt kroniske CNS-sykdommer forårsaket av retrovirus slik som, for eksempel HIV-mediert demensia og multipel sklerose.

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen kan anvendes ved fremstilling av medisin mot de ovennevnte tilstandene. Medisinen eller behandlingen administreres systemisk til

det HIV-infiserte individet i en mengde effektiv for å bekjempe tilstandene assosiert med HIV og andre patogene retrovirus, spesielt HIV-1.

Forbindelsene kan formuleres i ulike farmasøytiske former for administrasjonsformål. De farmasøytiske formene eller sammensetningene er ansett nye og følgelig utgjør de et annet aspekt av den foreliggende oppfinnelsen. Også fremstillingen av forbindelsene utgjør et videre aspekt av den foreliggende oppfinnelsen. Som passende sammensetninger kan alle sammensetninger som vanligvis anvendes for systemisk administrasjon av legemidler siteres. For å fremstille de farmasøytiske sammensetningene av denne oppfinnelsen kombineres en effektiv mengde av den spesielle forbindelsen, valgfritt i en syreaddisjonsform, som den aktive ingrediensen i en tett blanding med et farmasøytisk akseptabelt bærestoff, hvilket bærestoff kan ha en rekke former avhengig av preperatformen ønsket til administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetningene ønsket i enhetsdoserform er egnet, spesielt, for administrasjon oralt, rektalt, perkutant eller ved parenteral injeksjon. For eksempel, ved å fremstille sammensetningen i en oral doseringsform, kan hvilke som helst av de vanlige farmasøytiske mediene brukes slik som, for eksempel, vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende i tilfeller av et flytende oralt preparat slik som suspensjoner, siruper, eliksirer og løsninger; eller faste bærestoffer slik som stivelser, sukkerer, kaoliner, gummier, bindemidler, desintegrasjonsmidler og lignende i tilfelle av pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres enkle administrasjon representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige orale doseringsenhetsformene, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærestoffer opplagt anvendes. Til parenterale sammensetninger vil bæreren vannligvis omfatte steriltvann, i det minst for en stor del, selvom andre ingredienser, for eksempel, for å hjelpe på løselighet kan inkluderes. Injiserbare løsninger, for eksempel, kan fremstilles hvor bærerstoffet omfatter saltvannsløsning, glukoseløsning eller en blanding av saltvann og glukoseløs-

ning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles hvor passende flytende bærestoffer, suspensjonsmidler og lignende kan anvendes. Også inkludert er preparater i fast form som ment å bli konvertert, rett før bruk, til preparater i flytende form. I sammensetningene egnet for perkutan administrasjon, omfatter bærestoffet valgfritt et penetrasjonsøkende middel og/eller et egnet fuktingsmiddel, valgfritt kombinert med egnede additiver av hvilken som helst natur i små porsjoner, der additiver ikke introduserer en signifikant skadelig effekt på huden.

Det er spesielt fordelaktig å formulere de tidligere nevnte farmasøytiske sammensetningene i enhetsdoseringsform for å lette administrasjon og enhetlighet av dosering. Enhetsdoseringsform som brukt her refererer til fysisk diskrete enheter egnet som enhetsdosering, hver enhet inneholder en forhåndsbestemt mengde av aktiv ingrediens beregnet til å fremskaffe den ønskede terapeutiske effekten assosiert med den ønskede farmasøytiske bæreren. Eksempler på slike enhetsdoseringsformer er tabletter (som inkluderer skårne eller drasjerte tabletter), kapsler, piller, pulverpakninger, kjeks, injiserbare løsninger eller suspensjoner og lignende, og segregerte multipler derav.

Fagfolk i HIV-infeksjonsbehandlingen kan bestemme den effektive daglige mengden fra testresultatene her. Generelt er det forventet at en effektiv daglig mengde vil være fra 0,01 mg/kg til 50 mg/kg kroppsvekt, mer fordelaktig fra 0,1 mg/kg til 10 mg/kg kroppsvekt. Det kan være passende å administrere den ønskede dosen som to, tre, fire eller flere underdoser i passende intervaller gjennom dagen. Underdosene kan formuleres som enhetsdoseformer, for eksempel, inneholdende 1 til 1000 mg, og spesielt 5 til 200 mg av aktiv ingredient pr enhetsdoserings form.

Den eksakte doseringen og administrasjonsfrekvensen avhenger av den spesielle forbindelsen med formel (I) anvendt, den spesielle tilstanden som behandles, alvorligheten av

tilstanden som behandles, alder, vekt og generell fysisk tilstand hos den spesielle pasienten så vel som andre medisineringer individet kan ta, som er velkjent for fagfolk på området. Videre er det åpenbart at den effektive daglige mengden kan bli senket eller øket avhengig av responsen til det behandlede individet og/eller avhengig av evalueringen til legen som foreskriver forbindelsene av den umiddelbare oppfinnelsen. De effektive daglige mengdeområdene nevnt tidligere er derfor bare retningslinjer og er ikke ment å begrense rekkevidden eller anvendelsen på noen måte.

Også kombinasjonen av en antiretroviral forbindelse og en forbindelse med formel (I) kan brukes anvendes for fremstilling av en medisin. Derfor vedrører den foreliggende oppfinnelsen også et produkt som inneholder (a) en forbindelse med formel (I) og (b) en annen antiviral forbindelse som et kombinert preparat for samtidig separat eller sekvensiell anvendelse i anti-HIV-behandling. De ulike legemidlene kan kombineres i et enkelt preparat sammen med farmasøytisk akseptable bærestoffer. De andre antivirale forbindelsene kan være kjente antivirale forbindelser slik som nukleosid revers transkriptaseinhibitorer, f.eks. zidovudin (3'-azido-3'-deoksytyminidin, AZT), didanosin (dideoksyinosin; ddI), zalcitabin (dideoksytyminidin, ddC) eller lamivudin (3'-tia-2',3'-dideoksytyminidin, 3TC) og lignende; ikke-nukleosid revers transkriptaseinhibitorer slike som suramin, pentamin, tymopentin, castanospermin, dekstran (dekstransulfat), foscarnetnatrium (trinatriumfosfonoforamat), nevirapin (11-cyklopropyl-5,11-dihydro-4-metyl-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on), tacrin (tetrahydroaminoacridin) og lignende; forbindelser av TIBO (tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-bensodiazepin-2(1H)-on og tion)-type f.eks. (S)-8-klor-4,5,6,7-tetrahydro-5-metyl-6-(3-metyl-2-butenyl)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tion; forbindelser av α -APA (α -anilinofenylacetamid) type f.eks. α -[(2-nitro-fenyl)amino]-2,6-diklorbenzenacetamid og lignende; TAT-inhibitorer, f.eks. RO-5-3335 og lignende; proteaseinhibitorer f.eks. indinavir, ritanovir,

saquinovir og lignende; eller immunomoduleringsmidler, f.eks. levamisol og lignende.

De følgende eksemplene er ment å illustrere og ikke begrense rekkevidden av den foreliggende oppfinnelsen.

5 Ekspérimentell del

Heretter betyr "RT" romtemperatur, "DCM" betyr diklormetan, "DMF" betyr *N,N*-dimetylformamid og "ACN" betyr acetonitril.

A. Fremstilling av intermediatene

Eksempel A.1

10 a) En blanding av 4-cyanoanilin (2,48 g) og difenyl *N*-cyano-karbonimidat (5,0 g) i DMF (25 ml) ble rørt i 20 timer ved 110°C under argonstrøm. Vann ble tilsatt og den resulterende utfellingen ble filtrert fra for å gi et brunaktig faststoff. Denne fraksjonen ble omkrystallisert fra
15 ACN. Utfellingen ble filtrert fra og tørket, og ga 1.67 g (30%) fenyl *N'*-cyano-*N*-(4-cyanofenyl)karbamimidat (intermediat 1). På en lignende måte ble fenyl *N'*-cyano-*N*-(3-cyanofenyl)karbamimidat (intermediat 2); fenyl *N'*-cyano-*N*-(4-klorfenyl)karbamimidat (intermediat 3) og *O*-fenyl *N'*-cyano-
20 *N,N*-dimetylkarbamimidat (intermediat 7) fremstilt.

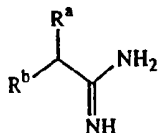
b) En blanding av intermediat (7) (0,01746 mol) og 2,6-diklorbenzenetanimidamid (0,01746 mol) i DMF (30 ml) ble rørt i 24 timer ved 85°C. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen "quenched" med vann og utfellingen ble filtrert
25 fra og tørket, og ga 5,00 g (96,0%) 6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-*N*2-dimetyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin (intermediat 31).

Eksempel A.2

a) En blanding av NH_4Cl (2,55 g) i toluen (100 ml) ble rørt og avkjølt i et isbad under argonstrøm. $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ /toluen (23,9 ml; 2,0 M) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble rørt i 1,5 time ved RT. 5-Klor-1-[(4-metylfenyl)-sulfonyl]-1*H*-indol-4-acetonitril, hvilken kan fremstilles i henhold til Matsumoto et al., *Heterocycles*, 24(11), 3157-3162 (1986), (3,0 g) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt i 24 timer ved 80°C. Deretter ble reaksjonsblandingen helt på en slurry av 96 g silikagel i DCM (200 ml), rørt, filtrert, og filterkaken ble vasket med metanol (400 ml) og fordampet for å gi 5,35 g av et hvitt fast stoff. Det faste stoffet ble løst i DCM, vasket med 3N NaOH, tørket med kaliumkarbonat, filtrert, og filtratet ble dampet inn og ga 2,80 g (89%, hvitt fast stoff) 5-klor-1-[(4-metylfenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-4-etanimidamid (intermediat 4).

b) En blanding av intermediat (4) (2,61 g) og intermediat (1) (1,89 g) i DMF (25 ml) ble rørt i 24 timer ved 65°C under argonstrøm. Vann ble langsomt tilsatt og utfellingen filtrert av for å gi 3,55 g av et offwhite fast stoff. Det faste stoffet ble rørt i reflukserende ACN, avkjølt og filtrert for å gi 2,54 g (66%) av hvitt, fast stoff. En 0,30 g prøve ble omkrystallisert i metanol. Utfellingen ble filtrert fra og tørket, og ga 0,28 g (62%, hvitt, fast stoff) 4-[[4-amino-6-[(4-cyanofenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]metyl]-5-klor-1-[(4-metylfenyl)sulfonyl]-1*H*-indol (intermediat 5). Tabell 1 lister intermediater som ble fremstilt i følge prosedyren beskrevet i eksempel A.2a.

Tabell 1



Interm nr	R ^a	R ^b	Interm nr	R ^a	R ^b
8	H	3-metoksyfenyl	18	H	3,5-difluorfenyl
9	H	3-etoksyfenyl	19	H	2-metoksy-5-(metylkarbonyl)-fenyl
10	H	3,5-dimetyfenyl	20	H	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂
11	H	2,3-dimetoksyfenyl	21	H	CH=C(CH ₃) ₂
12	H	2,5-difluorfenyl	22	H	CH ₂ -CH=C(C ₂ H ₅) ₂
13	H	2,3,6-trifluorfenyl	23	H	2,6-diklorfenyl
14	H	3,5-dimetoksyfenyl	24	-CH ₂ ---	3-(trifluormetoksy)fenyl
15	H	2,3,5,6-tetrametylfenyl	25	H	2,5-dimetoksy-fenyl
16	H	3,5-(trifluormetyl)fenyl	26	H	
17	H	2-fluor-6-(trifluormetyl)fenyl			

Eksempel A.3

- 5 Jodmetan (1,76 ml) ble tilsatt til 4-cyanofenyl-tiourea (5,0 g) i aceton (100 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt natten over ved RT. Utfellingen ble filtrert fra, tørket og løst i DCM. Den organiske løsningen ble vasket med NH₃ (aq) (overskudd), tørket med kaliumkarbonat, filtrert, og løsningsmidlet ble dampet av og ga 4,53 g (84%, hvitt fast stoff) metyl N'-(4-cyanofenyl)-karbamimidotioat (intermediat 6).

Eksempel A.4

- 15 a) En løsning av 2-(brommetyl)-1,3-diklorbenzen (ca 10 % med 0,383 mol) i dietyleter (240 ml) ble tilsatt til magnesium (0,383 mol) i dietyleter (240 ml) under argon. Straks reaksjonen startet ble resten av 2-(brommetyl)-1,3-diklorbenzen i dietyleter tilsatt. Løsningen ble rørt ved RT i

2,5 timer og deretter tilsatt via kanyle en løsning av 2,4,6-triklor-1,3,5-triazin (0,319 mol) i benzen (480 ml) mens temperaturen ble holdt under 25°C. Reaksjonsblandingen ble rørt i en time på et isbad, deretter i 2 timer ved RT. 5 En løsning av 4-amino-benzonitril (0,351 mol) i *N,N*-diisopropyletylamin (61,0 ml) og 1,4-dioxan (500 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 40 timer. Løsningsmidlet ble dampet av. Vann og etylacetat ble tilsatt. Løsningen ble rørt, deretter ble faststoffet filtrert 10 fra, vasket med etylacetat og vann, og ga 129,9 g 4-[[4-klor-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (intermediat 27; smp 243-244°C).

På en tilsvarende måte ble 4-[[4-klor-6-[2,4-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (intermediat 28) og 4-[[4-klor-6-[2-klorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (intermediat 29) fremstilt. 15

b) 2,4-Diklor-6-[2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin (intermediat 30) ble fremstilt i følge prosedyren beskrevet i eksempel A.4a, men ble stoppet før tilsetningen av 4-amino-benzonitril. 20

B. Fremstilling av sluttforbindelser

Eksempel B.1

a) Intermediat (1) (1,66 g) ble tilsatt til en løsning av 2,6-diklorbenzenetanimidamid (1,29 g) i DMF (13 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt i tre dager ved RT, deretter i to 25 dager ved 60°C under argonstrøm. Vann ble tilsatt og det utfelte presipitatet ble filtrert fra. Denne fraksjonen ble refluxert i ACN (500 ml), avkjølt og det utfelte presipitatet ble filtrert fra og tørket, og ga 1,58 g (67%, hvitt, 30 fast stoff) 4-[[4-amino-6-[2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forbindelse 1).

b) Forbindelse (1) (0,00135 mol) og eddiksyreanhydrid (20 ml) ble kombinert og varmet til reflux i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble deretter fjernet fra oljebadet og avkjølt til RT. Det utfelte presipitatet ble filtrert fra og ga 0,25 g (45%) *N*-[4-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-acetamid (forbindelse 22).

En økning i refluksringstiden førte til disubstituerte (forbindelse 40) og trisubstituerte (forbindelse 41) analoger av forbindelse 22.

10 Eksempel B.2

Metanol (120 ml) ble tilsatt til en blanding av intermedia-
tet (5) (2,35 g) og K_2CO_3 (9,19 g) i vann (40 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen ble rørt og refluksert i 19 timer under argon. Vann (120 ml) ble tilsatt, det utfelte presipitatet ble filtrert fra og renses med kolonnekromatografi på silikagel (eluent: DCM/2-propanon 90/10). To ønskede fraksjoner ble samlet og deres løsemiddel dampet av. Den første fraksjonsgruppen ble slemmet i ACN, avkjølt, filtrert fra og tørket, og ga 0,75 g (45%, hvitt, fast stoff) 4-[[4-amino-6-[(5-klor-1*H*-indol-4-yl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forbindelse 8, smp 267-268°C). Den andre kolonnefraksjonsgruppen ga 0,15 g 4-[[4-amino-6-[(5-klor-1*H*-indol-4-yl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzamid (forbindelse 9). Etter 24 ved RT ble det vandige filtratet filtrert og ga 0,25 g av forbindelse (9). De to fraksjonene av forbindelse 9 ble kombinert, løst i 500 ml refluksierende metanol, varmfiltrert, filtratet konsentrert til 50 ml, avkjølt og filtrert, deretter tørket og ga 0,25 g (14%) 4-[[4-amino-6-[(5-klor-1*H*-indol-4-yl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzamid (forbindelse 9, smp 204-205°C).

Eksempel B.3

En blanding av forbindelse (1) (1,0 g) og natriumhydrid (0,11 g), i DMF (20 ml) ble rørt i 20 minutter ved RT under argonstrøm. Deretter ble 2-isocyanatopropan (0,27 ml) til-

5 satt dråpevis over 30 minutter og reaksjonsblandingen ble tilatt å røre ved RT over natten. Løsemidlet ble dampet av og vann tilsatt. Residuet ble filtrert, vasket med vann og dietyleter, og omkrystallisert fra 1,4-dioksan. Det utfelte presipitatet ble filtrert fra og tørket og ga 0,95 g

10 (85,1%) *N*-[4-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-*N'*-(1-metyletyl)urea (forbindelse 6, smp 267-268°C).

Eksempel B.4

En blanding av *N*-[amino(metylamino)metyl]-2,6-diklor-

15 benzenacetamid (4,15 g) og intermediat 6 (3,05 g) i DMF (25 ml) ble rørt og refluxert i 20 timer. Løsemidlet ble dampet av, residuet ble løst i DMF (25 ml) og varmet ved 80°C i 16 timer og ved 100-108°C i nye 66 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, "quenched" med vann, ekstrahert med di-

20 etyleter, og vasket med fortynnet NaOH, vann, natriumkloridløsning og tørket over K₂CO₃. Løsemidlet ble dampet av, og residuet ble rensert med flash-kolonnekromatografi, og omkrystallisert fra 2-propanol, og endelig fra metanol og ga 0,78 g (12,6%) 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-(metyl-

25 amino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forbindelse 7, smp 229-230°C).

Eksempel B.5

a) Intermediat (27) (0,00423 mol), 2-aminoacetamid (0,00431 mol), 1,4-dioksan (20 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin

30 (0,00862 mol) ble kombinert og rørt ved RT i 16 timer under argon. Reaksjonsblandingen ble "quenched" med vann og filtrert. Residuet ble vasket med vann, filtrert og omkrystallisert fra ACN (200 ml). Det utfelte presipitatet ble fil-

trert fra og tørket og ga 0,75 g (41,4%) [N-[4-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]]aminoacetamid (forbindelse 14).

b) 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-hydrazino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forbindelse 15) ble fremstilt på en lignende måte som beskrevet i eksempel B.5a, men *N,N*-diisopropyletylamin ble ikke brukt.

Eksempel B.6

a) Intermediat (27) (0,0128 mol), 1,4-dioksan (50 ml), og *O*-(trimetylsilyl)hydroksylamin, (0,134 mol) ble kombinert under argon. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og DCM (50 ml), NaOH (1N; 50 ml), og HCl (1N; 100 ml) ble tilsatt. Løsningen ble rørt i en time. Det utfelte presipitatet ble filtrert fra og omkrystallisert fra metanol. Det utfelte ble filtrert fra og tørket og ga 2,96 g (59,8%) 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-(hydroksyamino)-1,3,5-triazin-2-yl]]benzonitrilmonohydrokloridmonohydrat (forbindelse 21).

b) Forbindelse (21) (0,00227 mol) ble rørt i etylacetat (50 ml). Blandingen ble vasket med NaHCO₃ (50 ml mettet løsning), deretter vasket med natriumkloridløsning, tørket, filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble krystallisert fra metanol, filtrert fra og tørket, og ga 0,60 g (70,6%) 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-(hydroksyamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forbindelse 33).

Eksempel B.7

En blanding av intermediet (30) (0,068 mol) og 4-amino-benzonitril (0,0420) i 1,4-dioksan (100 ml) ble rørt og refluksert i 16 timer under argon. Den varme reaksjonsblandingen ble filtrert, og det resulterende filtratet ble konsentrert. Residuet ble løst i DCM (30 ml). Det utfelte presipitatet ble filtrert fra og omkrystallisert fra ACN (250

ml). Etter avkjøling til RT ble filtratet konsentrert. Residuet ble fordelt mellom DCM/NaOH (3N). Den resulterende løsningen ble tørket over K_2CO_3 , filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble omkrystallisert fra CH_3OH . Det utfelte presipitatet ble filtrert fra og tørket og ga 1,00 g (5,0%) *N,N'*-[6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis[4-aminobenzonitril] (forbindelse 11).

Eksempel B.8

a) DMF (9,0 ml) og intermedietet (31) (0,00295 mol) ble tilsatt til natriumhydrid (0,00354 mol) under argon. Reaksjonsblandingen ble rørt i 10 minutter før 4-fluorbenzonitril (0,00301 mol) ble tilsatt og ble varmet til $80^\circ C$ i 3,5 timer. Etter avkjøling til RT ble reaksjonsblandingen "quenched" med vann. Det utfelte presipitatet ble filtrert fra, tørket og rensert med flash-kolonnekromatografi på silikagel (eluent: DCM). De ønskede fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av, det ga 4-[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-(dimetylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forbindelse 10).

b) Intermedietet (31) (0,00671 mol), dimetylacetamid (20 ml), 4-fluorbenzonitril (0,01007 mol) og K_2CO_3 (0,02685 mol) ble kombinert og refluxert i 4 timer under argon. Reaksjonsblandingen ble rørt og refluxert over natten og ble "quenched" med vann og ekstrahert med DCM. Det separerte organiske laget ble vasket med natriumkloridløsning, tørket, filtrert og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble rensert med flash-kolonnekromatografi (eluent:DCM). De ønskede fraksjonene ble samlet og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble krystallisert fra metanol, omkrystallisert fra ACN og endelig behandlet med metanol. Det utfelte ble filtrert fra og tørket og ga 0,32 g 4,4'-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-(dimetylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bisbenzonitril (forbindelse 38).

Eksempel B.9

En løsning med natriumhydrid (0,00195 mol) i DMF (7 ml) ble tilsatt til forbindelse (1) (0,00186 mol) og den resulterende løsningen ble rørt i 5 minutter under argon. Deretter ble kloreddiksyremetylester (0,0186 mol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble varmet til 70°C i 19 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter "quenched" med vann og det resulterende faste stoffet ble filtrert fra. Residuet ble behandlet med varm ACN, deretter filtrert mens det fremdeles var varmt. Residuet fra det avkjølte filtratet ble omkrystallisert fra 1,4-dioksan. Det utfelte ble filtrert fra og ga 0,16 g (19,4%) metyl *N*-(4-cyanofenyl)-*N*-[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]glysin (forbindelse 39).

Eksempel B.10

Natriumhydrid (0,00150 mol), ACN (5 ml), forbindelse (1) (0,00135) i 1,4-dioksan (10 ml) og ACN (10 ml) ble kombinert under argon. Løsningen ble rørt i 1 time. 1-Klor-3-isocyanatopropan (0,00137 mol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt i 1 time. 1-Metylpyrrolidinon (10 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt i 16 timer. Deretter ble blandingen konsentrert. Konsentratet ble fordelt mellom DCM/vann. Den resulterende løsningen ble filtrert, tørket over K_2CO_3 , filtrert, konsentrert og residuet ble behandlet med NH_3 i 1,4-dioksan (12 ml, 0,5 M) og varmet under trykk til 55°C. Den resulterende løsningen ble konsentrert og videre renset ved flash-kolonnekromatografi (eluent: DCM/metanol 95/5). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet fordampet og ga 0,12 g *N*-[3-[[4-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]propyl]urea (forbindelse 23).

Eksempel B.11

NaOH (0,0128 mol), 1,4-dioksan (5 ml), og guanidin (0,0128 mol) ble kombinert og rørt ved RT i 5 minutter under argon. Deretter ble intermedietet (27) (0,00128 mol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble "quenched" med vann og rørt. Det resulterende utfelte presipitatet ble filtrert fra og residuet ble rørt i reflukserende metanol, avkjølt, filtrert og ga 0,34 g (64,3%) *N*-[[4-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]guanidin (forbindelse 20).

Eksempel B.12

En blanding av intermediet (27) (0,00256 mol) og 3-amino-1,2-propandiol (0,00563) i 1,4-dioksan (10 ml) og 1-metylpyrrolidinon (2 ml) ble rørt ved RT i 48 timer under argon. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, "quenched" med DCM/vann og rørt. Det utfelte ble filtrert fra og ga 1,12 g (86,9%) (\pm)-4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[(2,3-dihydroksoxypropyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzotrill (forbindelse 26).

Eksempel B.13

Forbindelse (1) (0,0016 mol) og 1,1-dimetoksy-*N,N*-dimetylmetanamin (21 ml) ble kombinert og rørt kraftig ved omgivelsestemperatur i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert de samlede faste stoffet ble vasket med eter (fraksjon A). Mer forbindelse ble erholdt ved å konsentrere filtratet (fraksjon B). Fraksjonene A og B ble kombinert og omkrystallisert fra etanol hvilket ga 0,15 g 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-[(dimetylamino)metylen]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzotrill (forbindelse 62).

Eksempel B.14

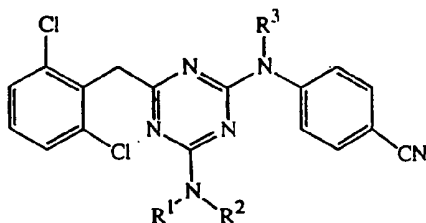
En løsning av forbindelse (13) (0,000519 mol), LiOH.H₂O (0,000571 mol), metanol (5,0 ml) og vann (5,0 ml) ble rørt ved RT i 16 timer under argon. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, løst i vann, surgjort med 1,0 N HCl (0,52 ml), og rørt i 3 dager. Deretter ble løsningen filtrert, et overskudd av 1 N HCl og metanol ble tilsatt til filtratet og løsningen ble rørt i 16 timer. Det resulterende utfelte presipitatet ble filtrert fra og tørket og ga 0,18 g (72,7%) N-[4-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]glysin(forbindelse 16).

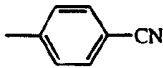
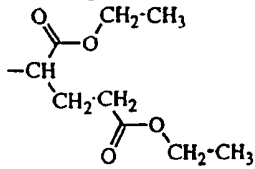
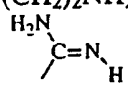
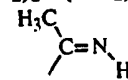
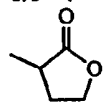
Eksempel B.15

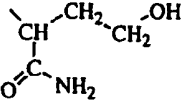
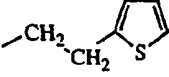
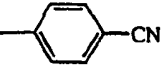
En blanding av forbindelse (32) (0,00378 mol) i NH₃ i dioksan (50 ml) ble varmet i en trykkolbe ved 85°C i 9 dager. Løsemidlet ble dampet av og det resulterende residuet ble fordelt mellom DCM/vann. Det organiske laget ble filtrert, vasket med etanol og konsentrert til ±25 ml og filtrert og ga 0,54 g (30,3%) (±)-2-[[4-[(4-cyanofenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)amino]-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (forbindelse 68).

Tabell 2 til 5 lister forbindelser som ble laget ifølge en av eksemplene over.

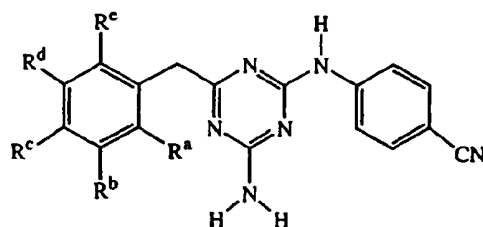
Tabell 2.



Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	Saltform /stereokj.
1	B.1a	H	H	H	
6	B.3	H	C(=O)N(CH ₃) ₂	H	
7	B.4	H	CH ₃	H	
10	B.8a	CH ₃	CH ₃	H	
11	B.7	H		H	
12	B.5a	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	
13	B.5a	H	CH ₂ C(=O)OCH ₃	H	
14	B.5a	H	CH ₂ C(=O)NH ₂	H	
15	B.5b	H	NH ₂	H	
16	B14	H	CH ₂ C(=O)OH	H	
17	B.5a	H		H	(S) form
18	B.5b	H	(CH ₂) ₂ OH	H	
19	B.5b	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	H	
20	B11	H		H	
21	B.5b	H	OH	H	HCl.H ₂ O
	B.6a				
22	B.1b	H	C(=O)CH ₃	H	
23	B.10	H	(CH ₂) ₃ NHC(=O)NH ₂	H	
24	B.5b	H	(CH ₂) ₄ OH	H	
25	B.5b	H	(CH ₂) ₃ OH	H	
26	B12	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H	
27	B.5b	H	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	H	
28	B11	H		H	
29	B.5b	H	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	
30	B.5b	H	(CH ₂) ₃ NH ₂	H	
31	B.5b	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	
32	B.5a	H		H	

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	Saltform /stereokj.
33	B.5b	H	OH	H	
	B.6b				
34	B15	H		H	
35	B.5b	H		H	
36	B11	H	OCH ₃	H	
37	B.1b	H	C(=O)OCH ₂ CH ₃	H	
38	B.8b	CH ₃	CH ₃		
39	B.9	H	H	-CH ₂ C(=O)OCH ₃	
40	B.1b	H	C(=O)CH ₃	-C(=O)CH ₃	
41	B.1b	C(=O)OCH ₂ CH ₃	C(=O)OCH ₂ CH ₃	-C(=O)OCH ₂ CH ₃	
42	B.1b	C(=O)CH ₃	C(=O)CH ₃	-C(=O)CH ₃	
43	B.1b	H	C(=O)OCH ₂ CH ₃	-C(=O)OCH ₂ CH ₃	

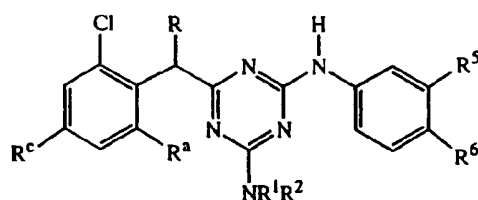
Tabell 3



Forb. nr.	Eks. nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e
2	B.1a	H	H	H	H	H
3	B.1a	H	H	H	H	Cl
44	B.1a	Cl	H	H	Cl	Cl
45	B.1a	H	H	H	OCF ₃	H
46	B.1a	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃
47	B.1a	H	H	H	OCH ₃	H
48	B.1a	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	H

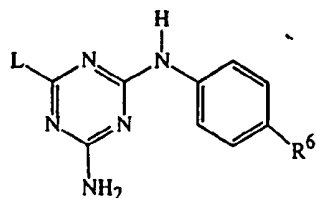
Forb. nr.	Eks. nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e
49	B.1a	H	CH ₃	H	H	CH ₃
50	B.1a	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
51	B.1a	H	F	H	H	F
52	B.1a	F	F	H	H	F
53	B.1a	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H
54	B.1a	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
55	B.1a	H	Br	H	H	OCH ₃
56	B.1a	H	CF ₃	H	H	CF ₃
57	B.1a	H	CH ₃	H	H	CH ₃
58	B.1a	F	H	H	H	CF ₃
59	B.1a	H	F	H	F	H
60	B.1a	H	C(=O)CH ₃	H	H	OCH ₃
66	B.5b	H	H	Cl	H	Cl
67	B.5b	H	H	F	H	Cl

Tabell 4



Fors. nr.	Eks. nr.	R	NR ¹ R ²	R ^a	R ^c	R ⁵	R ⁶	Saltform
4	B.1a	H	NH ₂	Cl	H	CN	H	HCl.C ₂ H ₅ OH
5	B.1a	H	NH ₂	Cl	H	H	Cl	
61	B.1a		NH ₂	Cl	H	H	CN	
62	B.13	H	N=CH-N(CH ₃) ₂	Cl	H			
68	B.16	H	N ₃	Cl	H	H	CN	
69	B.6a	H	NHOH	H	Cl	H	CN	
70	B.6a	H	NHOH	H	F	H	CN	

Tabell 5



Forb.nr.	Eks.nr.	L	R ⁶
8	B.2		-CN
9	B.2		-CONH ₂
63		(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CN
64		CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CN
65		(CH ₂) ₂ CH=C(C ₂ H ₅) ₂	CN

C. Farmakologisk eksempel

Eksempel C.1

En raskt, følsomt og automatisert analyseprosedyre ble anvendt til in vitro-evaluering av anti-HIV-midlene. En HIV-1-transformert T4-cellelinje, MT-4, hvilken tidligere var vist (Koyanagi et al., *Int. J. Cancer*, 36,445-451, 1985) å være svært følsom for og tillater HIV-infeksjon, tjente som mål-cellelinje. Inhibering av HIV-indusert cytopatisk effekt ble brukt som slutt punkt. Levedyktigheten av både HIV- og narre-infiserte ("mock-infected") celler ble vurdert spektrofotometrisk via in situ-reduksjonen av 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazolium bromid (MTT). Den 50% cytotoksiske konsentrasjonen (CC₅₀ i μM) ble definert som den konsentrasjonen av forbindelsen som reduserte absorbansen i den narre-infiserte kontrollprøven med 50%. Den

prosentvise beskyttelsen oppnådd med forbindelsen i HIV-infiserte celler ble beregnet etter den følgende formelen:

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

$$(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}$$

uttrykt i %

- 5 hvorved $(OD_T)_{HIV}$ er den optiske tettheten målt ved en gitt konsentrasjon av testforbindelsen i HIV-infiserte celler; $(OD_C)_{HIV}$ er den optiske tettheten målt for de kontrollubehandlede HIV-infiserte cellene; $(OD_C)_{MOCK}$ er den optiske tettheten målt for de kontrollubehandlede narre-infiserte cellene; alle optiske tetthetsverdier ble bestemt ved 540 nm. Dosen som oppnår 50% beskyttelse ifølge formelen over ble definert som 50% inhibitorkonsentrasjon (IC_{50} i μM). Forholdet mellom CC_{50} og IC_{50} ble definert som selektivitetsindeksen (SI). Forbindelsen med formel (I) ble vist å inhi-
- 10 bere HIV-1 effektivt. Spesielle IC_{50} -, CC_{50} - og SIverdier er listet i tabell 6 under; numrene mellom klammene i kolonnene " IC_{50} (μM)" og " CC_{50} (μM)" lister antall eksperimenter brukt for å beregne gjennomsnittlig IC_{50} - og CC_{50} -verdier.
- 15

Tabell 6.

Forb. nr.	IC ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	SI
1	0.002 (96)	>100 (200)	>42553
2	0.29 (10)	>100 (59)	>350
3	0.013 (12)	51.6(74)	3972
4	0.24 (10)	53.6 (59)	224
5	0.017 (13)	47.5 (71)	2793
6	0.380 (6)	>100 (30)	>263
7	0.01 (11)	>100 (53)	>14285
8	0.3 (28)	14.4 (122)	4806
9	0.066 (12)	54.4 (60)	830
10	0.17 (5)	>100 (32)	>602
11	>10.4 (4)	6.0 (17)	<1
12	8.1 (4)	>20 (1)	>2
13	0.11 (6)	>20 (1)	>178
14	0.031 (5)	9.1 (1)	293
15	0.061 (7)	44.6 (6)	732
16	2.8 (9)	79.9 (6)	28
17	4.3 (4)	>20 (2)	>4
18	0.001 (4)	>20 (2)	>2030
19	0.013 (3)	10.4 (1)	810
20	>100 (5)	4.3 (2)	<1
21	0.002 (18)	8.9 (11)	4924
22	0.014 (7)	>100 (7)	>6993
23	0.34 (3)	36.7 (2)	106
24	0.068 (3)	36.1 (2)	529
25	0.029 (3)	51.6 (2)	1773
26	0.068 (3)	59.7 (2)	883
27	0.056 (2)	46.8 (2)	837
28	0.003 (3)	>100 (1)	>37037
29	0.005 (3)	8.7 (1)	1741
30	0.04 (3)	16.5 (1)	416

Forb. nr.	IC ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	SI
31	0.019 (2)	9.6 (1)	506
32	2.0 (1)	83.4 (2)	42
33	0.002 (4)	14.1 (2)	6272
34	0.057 (3)	42.3 (2)	746
35	0.70 (3)	53.0 (2)	75
36	0.005 (4)	40.9 (2)	8097
37	0.011 (4)	85.0 (2)	7948
38	>100 (3)	>100(11)	-
39	0.078 (5)	>20 (1)	>256
40	0.002 (4)	>100 (2)	>41666
41	0.013 (4)	40.2 (2)	3125
44	0.003 (16)	>100(63)	>35087
45	0.43 (2)	>100 (2)	>233
46	0.040 (3)	>100 (1)	>2506
47	0.082 (6)	>20 (1)	>243
48	0.074 (6)	>20 (1)	>269
49	0.091 (6)	>20 (1)	>220
50	0.079 (4)	>20 (1)	>252
51	0.031 (4)	>20 (1)	>640
52	0.003 (4)	-	>220
53	0.41 (6)	>20 (1)	>48
54	0.005 (9)	43.8 (6)	9515
55	0.052 (10)	>20 (7)	>384
56	>74.4 (9)	> 100(7)	-
57	0.003 (9)	36.8 (6)	11883
58	0.014 (8)	20 (6)	1418
59	0.42 (6)	>100 (4)	>241
60	0.039 (8)	71.4 (7)	1841
61	6.9 (9)	53.4 (8)	7
62	0.002 (9)	>100 (7)	>41666

D. Sammensetningseksempler

De følgende formuleringene eksemplifiserer typiske farmasøytiske sammensetninger egnet for systemisk eller topisk administrasjon til dyr og menneskeindivider ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

"Aktiv ingrediens" (A.I.) brukt gjennom disse eksemplene vedrører en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav.

Eksempel D.1: filmdrasjerte tabletter

10 Fremstilling av tablettkjernen

En blanding av 100 g A.I., 570 g laktose og 200 g stivelse ble blandet godt og deretter fuktet med en løsning 5 g natriumdodesylsulfat og 10 g polyvinylpyrrolidon i ca 200 ml vann. Den fuktede pulverblandingen ble siktet, tørket og siktet igjen. Deretter ble det tilsatt 100 g mikrokrySTALLINSK cellulose og 15 g hydrogenert vegetabilsk olje. Det hele ble blandet godt og presset til tabletter, og gav 10.000 tabletter, hver inneholdende 10 mg aktiv ingrediens.

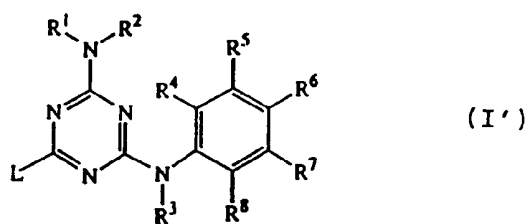
Drasjering

20 Til en løsning av 10 g metylcellulose i 75 ml med denaturert etanol ble det tilsatt en løsning av 5 g etylcellulose i 150 ml diklormetan. Så ble det tilsatt 75 ml diklormetan og 2,5 ml 1,2,3-propantriol. 10 g polyetylen glykol ble smeltet og løst i 75 ml diklormetan. Den sistnevnte løsningen ble tilsatt til den første og deretter ble det tilsatt 25 2,5 g magnesiumoktadekanoat, 5 g polyvinylpyrrolidon og 30 ml konsentrert fargesuspensjon og det hele ble homogenisert. Tablettkjernene ble drasjert med den således oppnådde blandingen i et drasjeringsapparat.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse

k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l



10 et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt eller en stereokjemisk isomerform derav, hvor

R¹ og R² er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen; hydroksy; amino; C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkyloksy; C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl; Ar¹; mono- eller di(C₁₋₆alkyl)-amino; mono-

15 eller di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl; dihydro-1(3H)-furanon; C₁₋₆alkyl substituert med en eller to substituenten hver uavhengig utvalgt fra amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, hydroksy, hydroksy-C₁₋₆alkyloksy, karboksyl, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, C₁₋₆alkyloksykarbonyl og tie-

20 nyl; eller R¹ og R² sammen kan danne azido eller mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino-C₁₋₄alkyliden;

R³ er hydrogen, Ar¹, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkyl substituert med C₁₋₆alkyloksykar-

25 bonyl; og R⁴, R⁵, R⁷ og R⁸ er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen, halo, cyano eller aminokarbonyl;

R⁶ er cyano eller aminokarbonyl;

L er C₁₋₆alkyl; C₃₋₁₀alkenyl; eller

30 L er C₁₋₆alkyl substituert med en eller to substituenten uavhengig utvalgt fra C₃₋₇cykloalkyl; indolyl eller indolyl substituert med en, to, tre eller fire substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo; fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, trihalometyl,

35

trihalometyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl; og

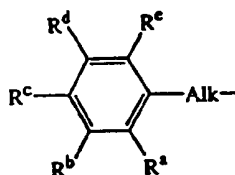
Ar¹ er fenyl eller fenyl substitueret med en, to eller tre substituenter hver uafhængig udvalgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, nitro eller trifluormetyl.

5 2. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t R¹ og R² er hver uafhængig udvalgt fra hydrogen, C₁₋₆alkyl, Ar¹ eller mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl; R³ er hydrogen, C₁₋₆alkyl eller Ar¹; og Ar¹ er fenyl eller fenyl substitueret med en, to eller tre substituenter hver uafhængig udvalgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, nitro eller trifluormetyl; og

L er et radikal med formel

15

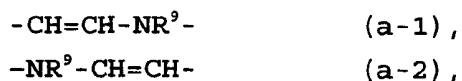


hvor Alk er C₁₋₆alkandiyl;

20 R^a, R^b, R^c, R^d og R^e er hver uafhængig udvalgt fra hydrogen, halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, trihalometyl eller trihalometyloksy; eller

R^a og R^b sammen kan danne et bivalent radikal med formel

25



hvor R⁹ er hydrogen;

R⁴, R⁵, R⁷ og R⁸ er hver uafhængig udvalgt fra hydrogen, halo, cyano eller aminokarbonyl;

R⁶ er cyano eller aminokarbonyl.

30 3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t L er C₃₋₁₀alkenyl eller C₁₋₂alkyl substitueret med en eller to substituenter uafhængig udvalgt fra C₃₋₇cykloalkyl; indolyl eller indolyl sub-

stituert med en, to, tre eller fire substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo; fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, trihalometyl, trihalometyloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl.

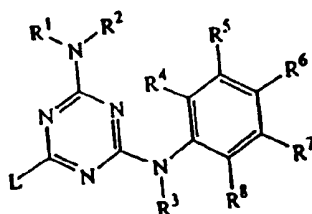
4. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-3, karakterisert ved at L er 2,6-diklorfenylmetyl.

5. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-4, karakterisert ved at NR¹R² er forskjellig fra amino.

6. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen er 4-[[4-amino-6-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril; 4-[[4-[(2,6-diklorfenyl)metyl]-6-(hydroksy-amino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

7. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-6 for fremstilling av en medisin.

8. Anvendelse av en forbindelse med formel (I)



(I)

hvor

R¹ og R² er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen; hydroksy; amino; C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkyloksy; C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl; Ar¹; mono- eller di(C₁₋₆alkyl)-amino; mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl; dihydro-1(3H)-furanon;

C₁₋₆alkyl substituert med en eller to substituenten hver uavhengig utvalgt fra amino, imino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, hydroksy, hydroksy-C₁₋₆alkyloksy, karboksyl, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino, C₁₋₆alkyloksykarbonyl og tie-
 5 nyl; eller

R¹ og R² sammen kan danne azido eller mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino-C₁₋₄alkyliden;

R³ er hydrogen, Ar¹, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkyl substituert med C₁₋₆alkyloksykar-
 10 bonyl; og

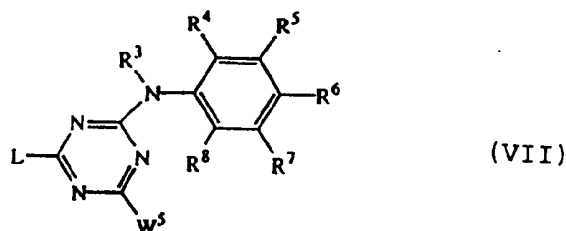
R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ er hver uavhengig utvalgt fra hydrogen, halo, cyano, eller aminokarbonyl,

L er C₁₋₆alkyl; C₃₋₁₀alkenyl; eller

L er C₁₋₆alkyl substituert med en eller to substituenten uavhengig utvalgt fra C₃₋₇cykloalkyl; indolyl eller indolyl substituert med en, to, tre eller fire substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo, fenyl eller fenyl substituert med en, to, tre, fire eller fem substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, trihalometyl, trihalometryloksy, C₁₋₆alkylkarbonyl; og
 15 20

Ar¹ er fenyl eller fenyl substituert med en, to eller tre substituenten hver uavhengig utvalgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, cyano, nitro, eller trifluormetyl; for fremstillingen av en medisin for behandling av individer som lider av HIV (humant immunsvikt virus)-infeksjon.
 25

9. Forbindelse med formel



30 hvor W⁵ er halogen, og L, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ er som definert i krav 1.

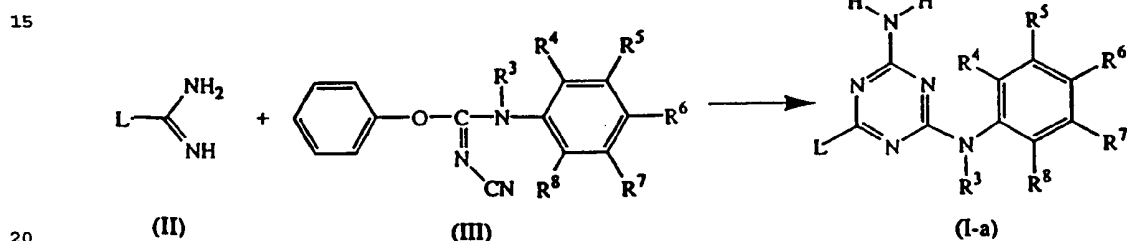
10. Farmasøytisk sammensetning

35 k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter et far-

masøytisk akseptabelt bærestoff og en terapeutisk aktiv mengde av en forbindelse som krevet i hvilket som helst av kravene 1-6.

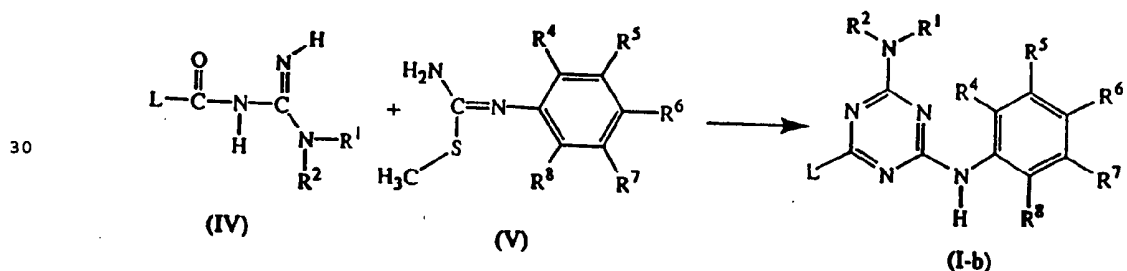
11. Fremgangsmåte ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som krevet i krav 9,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som krevet i hvilket som helst av kravene 1-6 blandes tett med et farmasøytisk akseptabelt bærestoff.

12. Fremgangsmåte ved fremstilling en forbindelse ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d
 a) å reagere et intermediat med formel (II) med et intermediat med formel (III)



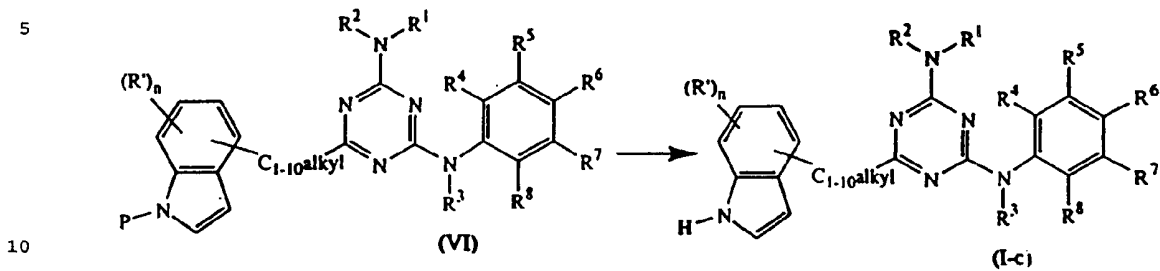
hvor R^3 til R^8 og L er som definert i krav 1, i et reaksjonsinert løsemiddel for derved å danne en forbindelse med formel (I-a);

25 b) å reagere et intermediat med formel (IV) med et intermediat med formel (V)



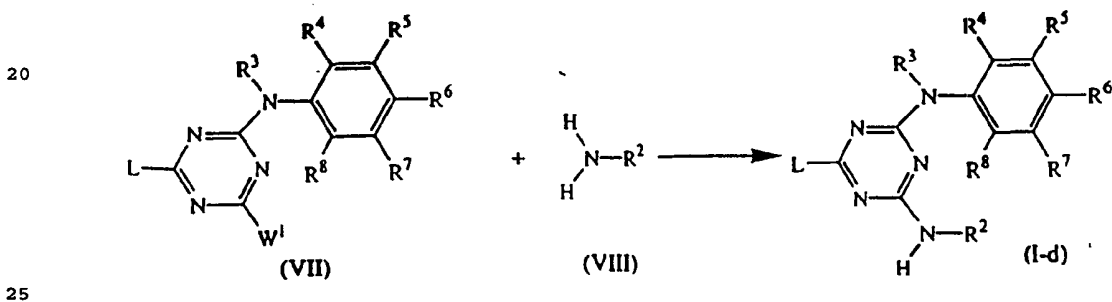
hvor R^1 , R^2 , R^4 til R^5 og L er som definert i krav 1, i et reaksjonsinert løsemiddel for derved å danne en forbindelse med formel (I-b);

c) å avbeskytte et intermediat med formel (VI)



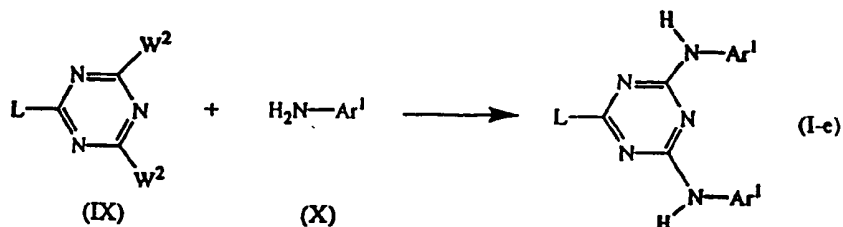
hvor n er 1 til 4 og hver R' er uavhengig utvalgt fra halo, ifølge kjente avbeskyttelsesteknikker og derved danne en forbindelse med formel (I-c);

d) å reagere et intermediat med formel (VII) med et amino-derivat med formel (VIII)



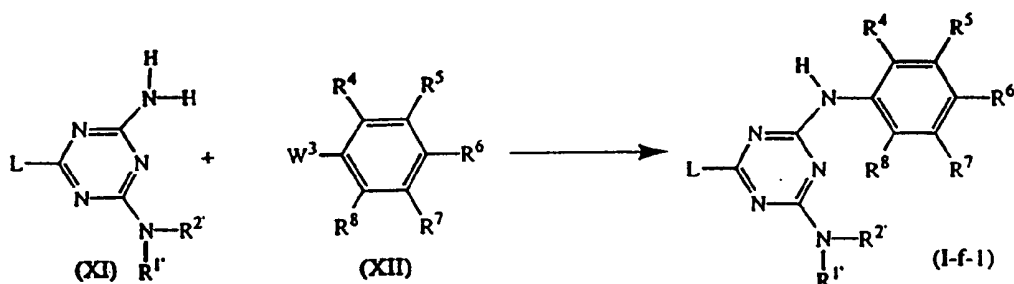
hvor W^1 er en egnet utgående gruppe og R^2 til R^8 er som definert i krav 1, i et reaksjonsinert og i nærvær av en egnet base, og i tilfellet hvor R^2 inneholder en beskyttet hydroksyenheter, ved etterfølgende fjerning av beskyttelsesgruppen ifølge kjente metodologier, og derigjennom danne forbindelser med formel (I-d);

e) å reagere et intermediat med formel (IX) med et intermediat med formel (X)



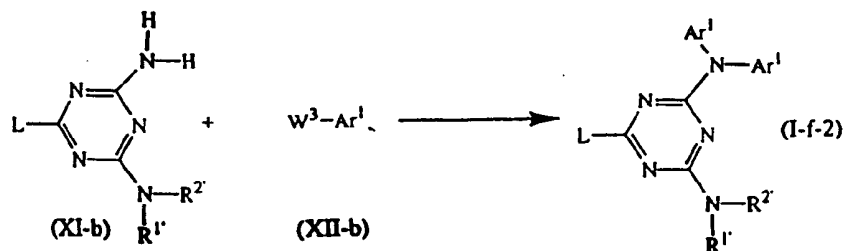
hvor W² er en egnet utgående gruppe med Ar¹ og L er som definert i krav 1, i et reaksjonsinert løsemiddel og derved danne en forbindelse med formel (I-e);

10 f) å reagere et intermediat med formel (XI) med et intermediat med formel (XII)



20 hvor W³ er en egnet utgående gruppe, R⁴ til R⁷ er som definert i krav 1 og R^{1'} og R^{2'} er det samme som R¹ og R² som definert i krav 1, men er forskjellig fra hydrogen, i et reaksjonsinert løsemiddel og i nærvær av en egnet base; for

25 derigjennom å danne en forbindelse med formel (I-f);
g) å reagere et intermediat med formel (XI-b) med et intermediat med formel (XII-b)



35 hvor W³ er en egnet utgående gruppe, Ar¹ er som definert i krav 1 og R^{1'} og R^{2'} er det samme som R¹ og R² som definert i

krav 1, men er forskjellige fra hydrogen, i et reaksjonsinert løsemiddel og i nærvær av en egnet base; for derigjennom å danne en forbindelse med formel (I-f-2); eller, hvis ønsket, å konvertere forbindelser med formel (I') til hverandre ved å følge kjente transformasjonsreaksjoner; og videre, hvis ønsket, å konvertere forbindelsene med formel (I), til et syreaddisjonssalt ved behandling med en syre, eller motsatt, å konvertere et syreaddisjonssalt dannet til den frie basen ved behandling med alkali; og, hvis ønsket, å fremstille stereokjemiske isomere former derav.

13. Anvendelse av en forbindelse med formel (I) som definert i krav 8 og en annen antiretroviral forbindelse for fremstilling av en kombinasjon for anvendelse som en medisin.

14. Produkt

k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter (a) en forbindelse med formel (I) som definert i krav 8, og (b) en annen antiretroviral forbindelse, som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell bruk i anti-HIV behandling.

15. Farmasøytisk sammensetning

k a r a k t e r i s e r t v e d den omfatter et farmasøytisk akseptabelt bærestoff og som aktiv ingrediens (a) en forbindelse med formel (I) som definert i krav 8, og (B) en annen antiretroviral forbindelse.