

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1849

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.11.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.11.1999 11.08.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9915031 2000/0010561**

(33) Země priority: **FR FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/FR00/03310**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/40218**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 403/12

C 07 D 251/18

C 07 D 251/52

C 07 D 251/54

A 61 K 31/53

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA S. A., Antony, FR;

(72) Původce:

Mailliet Patrick, Fontenay sous Bois, FR;

Riou Jean-François, Paris, FR;

Mergny Jean-Louis, Villejuif, FR;

Laoui Abdelazize, Nogent sur Marne, FR;

Lavelle François, Paris, FR;

Petitgenet Odile, Paris, FR;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Chemické deriváty a jejich použití jako
antitelomerázových činidel**

(57) Anotace:

Popisují se nová protirakovinná činidla, která mají zvláštní mechanismus působení. Popisují se také chemické sloučeniny a jejich terapeutické použití u člověka.

28.05.02

PV 2002 - 1849

180566/HK

1

Chemické deriváty a jejich použití jako antitelomerázových činidel

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká léčení rakoviny a nových protirakovinných činidel, která mají značně specifický mechanismus působení. Vynález se také týká nových chemických sloučenin a také jejich terapeutického použití u člověka.

Dosavadní stav techniky

Předkládaný vynález se týká použití nových nenukleotidových chemických sloučenin, které interagují se specifickými strukturami deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Tyto nové sloučeniny sestávají z distribučního činidla vázaného k dvěma aminoaromatickým skupinám. Tyto nové sloučeniny jsou vhodné při léčení rakoviny a působí zejména jako činidla inhibující telomerázu. Jsou zvláště vhodná pro stabilizaci DNA v G-kvadruplexové struktuře (guaninové tetrady). Terapeutické využití inhibice telomerázy prostřednictvím stabilizace těchto G-kvadruplexů znamená ukončení buněčné mitózy a smrt rychle se dělicích buněk, jako jsou rakovinné buňky, a pravděpodobně také vyvolání stárnutí rakovinných buněk.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou výhodné z léčebného hlediska blokování telomerázy. Z biologického hlediska telomeráza umožňuje adici opakující se DNA sekvence T T A G G G typu, ukončené telomerní sekvencí na konci telomeru během dělení buněk. Prostřednictvím tohoto působení telomeráza poskytuje buňkám nesmrtnost. Samozřejmě v nepřítomnosti této enzymatické aktivity buňky ztrácejí při každém dělení 100 až 150 bází, což rychle způsobuje jejich stárnutí. Při výskytu rychle se dělicích rakovinných buněk bylo zjištěno, že tyto

buňky obsahující telomery, si udržovaly stabilní délku během buněčného dělení. U těchto rakovinných buněk bylo zjištěno, že byla telomeráza vysoce aktivovaná a že to umožnilo adici opakujících se motivů telomerních sekvencí na konci telomeru a proto bylo možné zachování délky telomeru v rakovinných buňkách. V určitých chvílích se ukázalo, že více, než 85 % rakovinných buněk má pozitivní testy na přítomnost telomerázy, zatímco somatické buňky tuto vlastnost nemají.

Telomeráza je tedy velmi žádoucím cílem léčení rakovinných buněk. Prvním zřejmým přístupem k blokování telomerázy bylo použití nukleotidových struktur (Chen a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(7), 2635-2639). Mezi nenukletidové sloučeniny, které byly použity podle dosavadního stavu techniky, patří di-aminoanthrachinony (Sun a kol., J. Med. Chem. 40(14), 2113-6) nebo diethyloxadikarbocyaniny (Wheelhouse R.T. a kol., J. Am. Chem. Soc. 1998(120), 3261-2).

Mezinárodní patentová přihláška WO 99/40087 popisuje použití sloučenin interagujících s G-kvadruplexovými strukturami, kterými jsou perylenové sloučeniny a karbocyaniny obsahující nejméně sedm kruhů včetně dvou heterocyklů.

Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že jednoduché struktury umožňují dosáhnout výsledků, které jsou nejméně ekvivalentní se strukturami, které jsou z chemického hlediska daleko komplikovanější. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které vyhovují požadovanému účelu, to znamená, které váží G-kvadruplexovou strukturu a vykazují tedy inhibiční aktivitu vůči telomeráze, mají následující obecný vzorec:

aromatický kruh obsahující dusík - NR_3 - distribuční činidlo -
 NR'_3 - aromatický kruh

kde

- aromatický kruh obsahující dusík je:

- ◊ chinolin popřípadě substituovaný nejméně

- jednou skupinou $\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$, kde Ra a Rb, které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo

- jednou alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku s krátkým řetězcem nebo

- ◊ chinolin obsahující atom dusíku v kvarterní formě nebo

- ◊ benzamidin nebo

- ◊ pyridin

- aromatický kruh je

- ◊ chinolin popřípadě substituovaný nejméně jednou skupinou $\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$, kde Ra a Rb, které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku s krátkým řetězcem a/nebo alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku s krátkým řetězcem a/nebo

- ◊ chinolin obsahující atom dusíku v kvarterní formě nebo

◇ benzamidin nebo

◇ pyridin nebo

◇ fenylový kruh popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou, karbonylaminoskupinou popřípadě substituovanou jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, guanylovou skupinou, alkylthioskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, alkylaminoskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, alkylenaminoskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenaminoskupinou obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo

◇ mono- nebo bi- nebo tricyklický heterocyklický kruh obsahující 0 až 2 heteroatomy na kruh pod podmínkou, že nejméně jeden heteroatom je přítomen v nejméně jednom kruhu popřípadě substituovaném jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenovými skupinami obsahující 2 až 4 atomy uhlíku,

- R_3 a R'_3 , které jsou stejné nebo různé, jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

- distribučním činidlem je:

◇ triazinová skupina popřípadě substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, thio-

skupinou, oxyskupinou nebo aminoskupinou, které jsou samotné popřípadě substituované jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku s krátkým řetězcem nebo atomem halogenu nebo

◇ karbonylová skupina nebo

◇ skupina $C(=NH)-NH-C(=NH)$ nebo

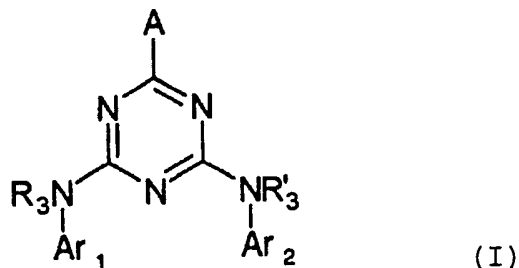
◇ alkyldiylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku nebo

◇ diazinová skupina popřípadě substituovaná stejnými skupinami jako triazinová skupina

nebo její soli.

Pro účely výše uvedeného vzorce se aromatickým kruhem obsahujícím atom dusíku rozumí heterocyklus obsahující nejméně jeden atom dusíku nebo aromatická skupina neobsahující žádný heteroatom v kruhu, ale obsahující nejméně jeden atom dusíku v uhlovodíkovém řetězci vázaném ke kruhu, jako je například guanidinový nebo guanylový řetězec.

Mezi všemi výše uvedenými sloučeninami je výhodné použít ty sloučeniny, které obsahují jako distribuční činidlo triazinovou nebo diazinovou sloučeninu. Mezi těmito diazinovými sloučeninami je výhodné použít pyrimidiny. Mezi triaziny jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce I:



kde:

- A je

- aminoskupina vzorce NR_1R_2 , kde R_1 a R_2 , které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo

- skupina OR_1 nebo SR_1 , kde R_1 má stejný význam, jako je uvedeno výše

- alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylová skupina nebo

- atom vodíku nebo

- atom halogenu vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu

- R_3 and R'_3 , které jsou stejné nebo různé, jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

- Ar_1 a Ar_2 , které jsou stejné nebo různé, jsou

1. pokud Ar_1 a Ar_2 jsou stejné:

- chinolinová skupina popřípadě substituovaná nejméně

- jednou skupinou $N(Ra)(Rb)$, kde Ra a Rb , které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo
- jednou krátkou alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo

- chinolin obsahující atom dusíku v kvarterní formě
- benzamidin nebo
- pyridin vázaný v poloze 4 nebo kondenzovaný s arylovou nebo heteroarylovou skupinou popřípadě substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

2. pokud Ar_1 a Ar_2 jsou různé

- Ar_1 a Ar_2 každá představují jednu z možností uvedených pro Ar_1 a Ar_2 výše nebo
- Ar_1 je jedna z možností uvedených výše a Ar_2 je
 - * fenylový kruh popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou, karbonylaminoskupinou popřípadě substituovanou jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, guanýlovou skupinou, alkylthioskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, alkylaminoskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, alkylenaminoskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenaminoskupinou obsahující 2 až 4 atomy uhlíku

* mono- nebo bi- nebo tricyklický heterocyklický kruh obsahující 0 až 2 heteroatomy na kruh pod podmínkou, že nejméně jeden heteroatom je přítomen v nejméně jednom kruhu popřípadě substituovaném jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenovými skupinami obsahujícími 2 až 4 atomy uhlíku

nebo jedna z jejich solí.

Je zřejmé, že chinolinové skupiny mohou být substituovány jakoukoli jinou skupinou, která není zahrnuta v této přihlášce; v definici chinolinových skupin jsou tedy zahrnuty akridinové skupiny nebo isochinolinové skupiny nebo chinazolinové skupiny nebo chinoxalinové skupiny nebo ftalazinové skupiny nebo benzothiazinové skupiny nebo benzoxazinové skupiny nebo fenoxazinové skupiny nebo fenothiazinové skupiny.

Mezi výše uvedenými sloučeninami obecného vzorce I jsou výhodné sloučeniny obsahující dva heterocykly vybrané z 4-aminochinolylové skupiny, 4-aminochinoliniové skupiny nebo chinoliniové skupiny, ve kterých je chinoliniový kruh popřípadě substituovaný methylovou skupinou.

Pokud jde o skupiny A, jsou to s výhodou methylthioskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, ve kterých obsahují alkylové skupiny 1 až 4 atomy uhlíku.

Jako příklady sloučenin obecného vzorce I je možné uvést následující sloučeniny:

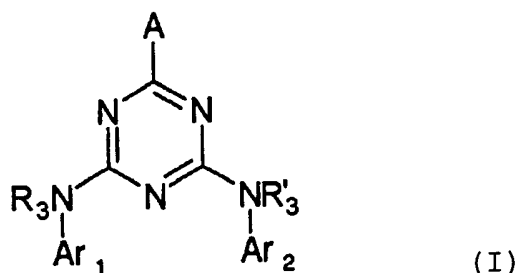
- dichlorid 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu

- dichlorid 2-amino-bis-4,6-[(1'-ethyl-4'-amino-6'-chinaldino)amino]triazinu
- dichlorid 2-dimethylamino-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu
- trihydrochlorid 2-methylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu
- dichlorid 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-6'-chinolinio)amino]triazinu
- dichlorid trihydrochlorid 2-methylamino-bis-4,6-[(4'-methylamino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu
- dichlorid hydrochlorid 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-methyl-2'-akridinio)amino]triazinu
- trihydrochlorid 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu
- trihydrochlorid 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)triazinu
- dichlorid 2-methylthio-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu
- dihydrát dihydrochlorid 2-chlor-bis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu
- hydrát 2-methylthio-bis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu
- dihydrochlorid N,N'-(4-amino-6-chinaldinylnyl)močoviny
- diiodid N¹,N⁵-bis(7-chlor-1-methyl-4-chinolinio)pentan-1,5-diaminu

- pentahydrát trihydrochlorid bis-2,4-[(4'-amino-6'-chinaldinylnyl)amino]pyrimidinu
- dihydrát trihydrochlorid 1,5-(4'-amino-6'-chinaldinylnyl)biguanidu
- 6-[4-(4-amino-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-methylchinolin-4-ol
- N6-[4-(4-dimethylamino-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-methylchinolin-4,6-diamin
- N6-[4-(4-amino-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-methylchinolin-4,6-diamin
- N6-[4-(4-methoxy-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-4-methoxy-2-methylchinolin-6-amin
- N6-[(6-(4-aminochinaldin-6-ylamino)-4-methylthiotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diamin
- N6-[(6-(4-dimethylaminochinaldin-6-ylamino)-4-methylthiotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diamin
- N6-[(6-(chinolyl-6-ylamino)-4-diethylaminotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diamin

Hydrát 2-methylthiobis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu je zvláště výhodný.

Další aspekt podle předkládaného vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I jako nových chemických látek. Vynález se tedy týká nových sloučenin obecného vzorce I:



kde

- A je

- aminoskupina vzorce NR_1R_2 , kde R_1 a R_2 , které jsou stejné nebo různé, jsou přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo

- skupina OR_1 nebo SR_1 , kde R_1 je atom vodíku nebo má stejný význam, jako je uvedeno výše nebo

- alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo tri-fluormethylová skupina nebo

- atom vodíku nebo

- atom halogenu vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu

- R_3 a R'_3 , které jsou stejné nebo různé, jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

- Ar_1 a Ar_2 , které jsou stejné nebo různé, jsou

1. pokud Ar_1 a Ar_2 jsou stejné:

- chinolinová skupina popřípadě substituovaná nejméně

- jednou skupinou $N(Ra)(Rb)$, kde Ra a Rb, které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo
- jednou krátkou alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo
- chinolin obsahující atom dusíku v kvarterní formě
- benzamidin kromě případu, kdy A je diethylamin, atom vodíku nebo aminoskupina, nebo
- pyridin vázaný v poloze 4 nebo kondenzovaný s arylovou nebo heteroarylovou skupinou popřípadě substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

2. pokud Ar_1 a Ar_2 jsou různé

- Ar_1 a Ar_2 každá představují jednu z možností uvedených pro Ar_1 a Ar_2 výše nebo
- Ar_1 je jedna z možností uvedených výše a Ar_2 je
 - * fenylový kruh popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou, karbonylaminoskupinou popřípadě substituovanou jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, guanýlovou skupinou, alkylthioskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, alkylaminoskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, alkylenaminosku-

pinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenaminoskupinou obsahující 2 až 4 atomy uhlíku

* mono- nebo bi- nebo tricyklický heterocyklický kruh obsahující 0 až 2 heteroatomy na kruh pod podmínkou, že nejméně jeden heteroatom je přítomen v nejméně jednom kruhu popřípadě substituovaném jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenovými skupinami obsahujícími 2 až 4 atomy uhlíku

nebo jedné z jejich solí, kromě dihydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldinylo)amino]triazinu a dihydrochloridu 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)triazinu.

První z těchto dvou sloučenin je popsána v publikaci Indian Journal of Animal Sciences 43(4), strany 226-29, jako antitrypanosomové činidlo pro živočichy a v žádném případě jako antitelomerázové činidlo a druhá sloučenina je také popsána jako antitrypanosomové činidlo v J. Chem. Soc., 1960, 4525.

Sloučeniny obecného vzorce I, které jsou výhodné, jsou sloučeniny, kde Ar_1 a Ar_2 jsou vybrány z následujících skupin: 4-amino- nebo 4-methylamino- nebo 4-dimethylamino-chinolylová skupina nebo chinoliniová skupina, kde chinoliniový kruh je popřípadě substituovaný methylovou skupinou.

Sloučeninami obecného vzorce I, které jsou výhodné, jsou sloučeniny, kde A je amino nebo dimethylaminoskupina nebo výhodněji methylthioskupina.

Nejvýhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde pokud Ar_1 a Ar_2 jsou různé:

1. Ar₁ je:

- chinolinová skupina substituovaná nejméně
 - jednou skupinou N(Ra)(Rb), kde Ra a Rb, které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo
 - jednou krátkou alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo
- chinolinová skupina obsahující atom dusíku v kvarterní formě nebo
- benzamidinová skupina kromě případu, kdy A je diethylamin, atom vodíku nebo aminoskupina nebo
- pyridinová skupina vázaná v poloze 4 nebo kondenzovaná s arylovou skupinou nebo heteroarylovou skupinou

2. Ar₂ je

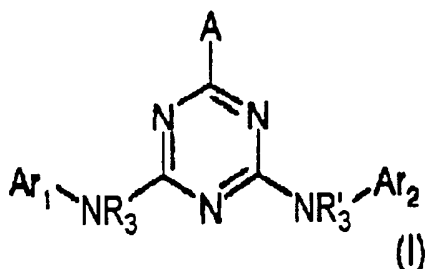
- * kruh definovaný výše, ale jiný, nebo
- * fenylový kruh popřípadě substituovaný atomem halogenu, methoxyskupinou, kyanoskupinou, karbonylaminoskupinou, guanylevou skupinou, methylthioskupinou, aminoskupinou, methylaminoskupinou, dimethylaminoskupinou, morfolinovou skupinou, alkylenaminoskupinou nebo alkenylenaminoskupinou
- * chinolinový, benzimidazolový, indolový, benzothiofenový, benzofuranový, benzothiazolový, benzoxazolový, karbazolový, chinazolinový nebo chinoxalinový kruh popřípadě substituovaný jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovými skupinami

obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenovými skupinami obsahující 2 až 4 atomy uhlíku

nebo jedna z jejich solí kromě dihydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldinylo)amino]triazinu a 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)triazinu.

Dalším předmětem podle předkládaného vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce I jako léčiv pro humánní použití.

Způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce I

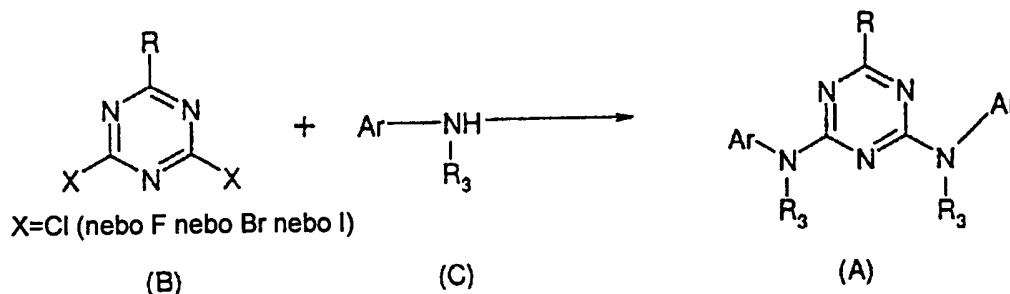


jsou popsány níže.

Obecný způsob 1

Podle prvního způsobu přípravy se sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar_1 a Ar_2 a R_3 a R'_3 jsou stejné a definované stejně, jako bylo uvedeno výše a R je atom halogenu, jako je atom chloru nebo atom fluoru, aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, ve kterých přímá nebo rozvětvená alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyskupina nebo alkylthioskupina, ve které přímá nebo rozvětvená alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, se může připravit aminací dihalogentriazinu, obvykle dichlor-s-triazinu, obecného vzorce B, kde A je definovaná výše, aromatickým nebo heterocyklickým aminem obecného vzorce C, kde Ar je definovaná výše, kdy postup je znázorněn v reakčním schématu 1:

Schéma 1



V případě, kdy A je atom halogenu, je vhodné reagovat odpovídající 2,4,6-trihalogen-s-triazin obecného vzorce B s aromatickým nebo heteroaromatickým aminem ArNH_2 obecného vzorce C.

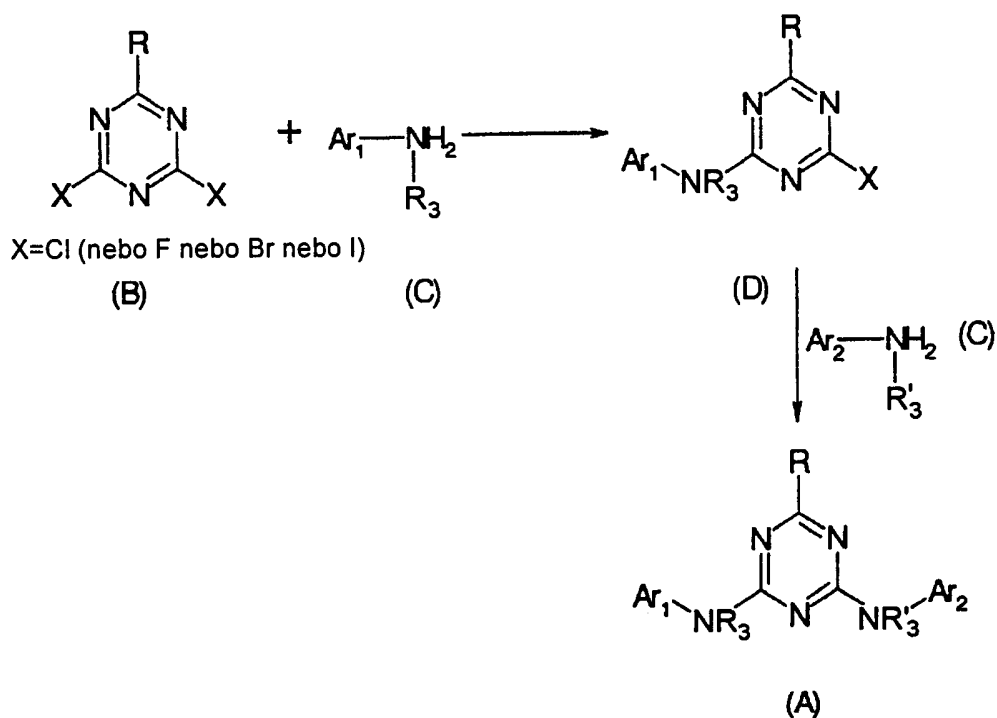
Způsob se obecně provádí kondenzací jednoho molu dihalogen-s-triazinu, nebo trihalogen-s-triazinu, s 2 moly aromatického nebo heteroaromatického aminu. Reakce se provádí v inertním médiu za reakčních podmínek. Jako příklady inertního rozpouštědla lze uvést aceton, který je popřípadě vodný nebo alkohol, který je popřípadě vodný, jako je ethanol, nebo halogenované rozpouštědlo, jako je dichlormethan, nebo ether, jako je diethylether nebo dioxan, nebo polární aprotické rozpouštědlo, jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo NMP. Způsob se obvykle provádí při teplotě 20°C až teplotě varu reakční směsi, v přítomnosti zejména organické báze, jako je triethylamin, nebo anorganické báze, jako je hydroxid sodný nebo uhličitán sodný nebo draselný. Je také možné během aminační reakce bázi nepoužít a izolovat hydrochlorid sloučeniny obecného vzorce A, jehož báze se může potom uvolnit.

Dihalogen- nebo trihalogen-s-triaziny obecného vzorce B jsou buď komerčně dostupné nebo jsou známé a mohou se připravit za podmínek popsaných v literatuře.

Aromatické a heteroaromatické aminy obecného vzorce C jsou buď známé nebo se mohou snadno připravit pomocí známých postupů syntézy aromatických nebo heteroaromatických aminů.

V případě, kdy Ar_1 a Ar_2 jsou různé, se může triazin obecného vzorce A získat postupným nahrazením atomů halogenu, nejčastěji atomů chloru, ze sloučenin vzorce B aminy Ar_1NHR_3 a potom $Ar_2NHR'_3$ obecného vzorce C podle schématu 2:

Schéma 2



Obecně se postup provádí s 1 molem dihalogen-s-triazinu, nebo trihalogen-s-triazinu, a 1 molem aminu Ar_1NHR_3 . Způsob se s výhodou provádí v inertním rozpouštědle, jako je aceton, který je popřípadě vodný nebo alkohol, který je popřípadě vodný, jako je ethanol, nebo halogenované rozpouštědlo, jako je dichlormethan nebo ether, jako je diethylether nebo dioxan nebo polární aprotické rozpouštědlo, jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo NMP. Výhodněji se způsob podle předklá-

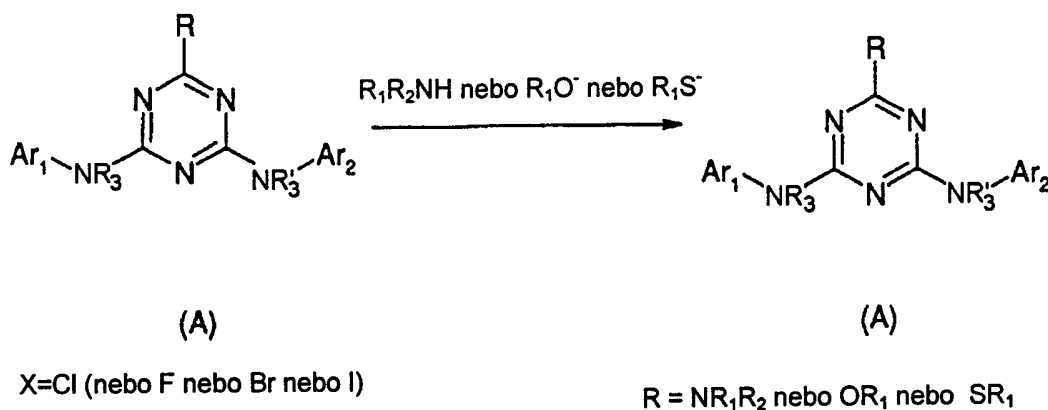
daného vynálezu provádí při teplotě 20 až 50 °C. Ke sloučenině vzorce D, která se může popřípadě izolovat, se přidá další 1 mol aminu $\text{Ar}_2\text{NHR}'_3$. Způsob se provádí zejména při teplotě 50 °C až při teplotě varu reakční směsi.

S výhodou je možné způsob provádět za podmínek popsanych v J. Fluor. Chem., 1988, 39(1), 117-123.

Obecný způsob 2

Podle druhého způsobu se sloučeniny obecného vzorce A, kde Ar_1NHR_3 a $\text{Ar}_2\text{NHR}'_3$ jsou definovány výše a R je skupina NR_1R_2 nebo OR_1 nebo SR_1 , mohou také připravit nukleofilní náhradou atomu halogenu, obecně atomu chloru, ve sloučenině obecného vzorce A, kde R je atom halogenu podle schématu 3:

Schéma 3



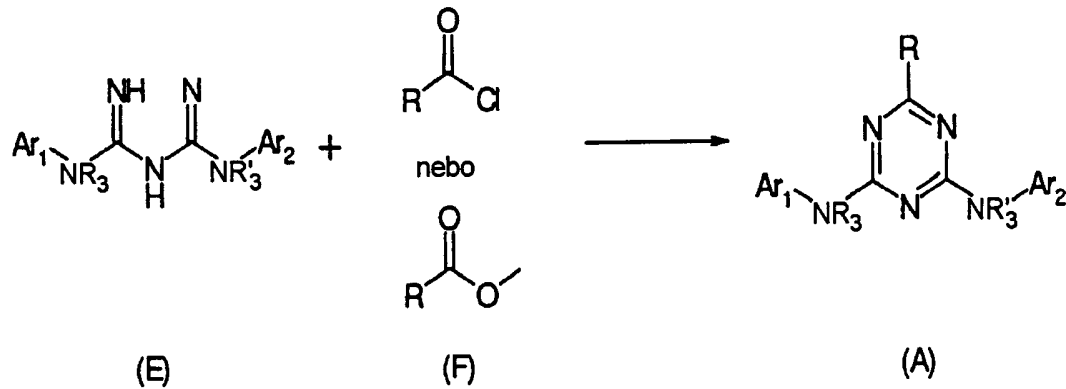
Způsob se obvykle provádí pomocí kondenzace 1 molu sloučeniny obecného vzorce A, kde R je atom halogenu, s výhodou atom chloru, s 1 molem aminu $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ nebo alkoholátem R_1O^- nebo thioalkoholátem R_1S^- . Reakce se provádí v inertním rozpouštědle za reakčních podmínek. Jako příklad inertního rozpouštědla je možné uvést aceton nebo alkohol, které jsou popřípadě vodné, jako je ethanol nebo halogenované rozpouštědlo, jako je di-

chlormethan nebo ether, jako je diethylether nebo dioxan nebo polární aprotické rozpouštědlo, jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo NMP. Pokud je zaváděnou skupinou skupina R_1R_2NH , způsob se s výhodou provádí při teplotě $20\text{ }^\circ\text{C}$ až při teplotě varu reakční směsi, v přítomnosti zejména organické báze, jako je triethylamin, nebo anorganické báze, jako je hydroxid sodný nebo uhličitan sodný nebo draselný. Je také možné nepoužít při aminační reakci žádnou bázi a izolovat hydrochlorid sloučeniny obecného vzorce A, jehož báze se potom může uvolnit. Pokud je zaváděnou skupinou skupina R_1O^- nebo R_1S^- , způsob se s výhodou provádí s alkoholátem nebo thioalkoholátem alkalického kovu nebo kovu alkalických zemí, jako je sodná, draselná, lithná, amoniová, cesná nebo barnatá sůl, v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid nebo NMP, při teplotě $50\text{ }^\circ\text{C}$ až při teplotě varu reakční směsi.

Obecný způsob 3

Podle třetího způsobu přípravy se sloučeniny, kde R je atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, může také připravit pomocí kondenzace bisguanidu obecného vzorce E, kde Ar_1 a Ar_2 a R_3 a R'_3 jsou stejné nebo různé, s derivátem kyseliny, s výhodou chloridem kyseliny nebo methylesterem obecného vzorce F podle schématu 4:

Schéma 4



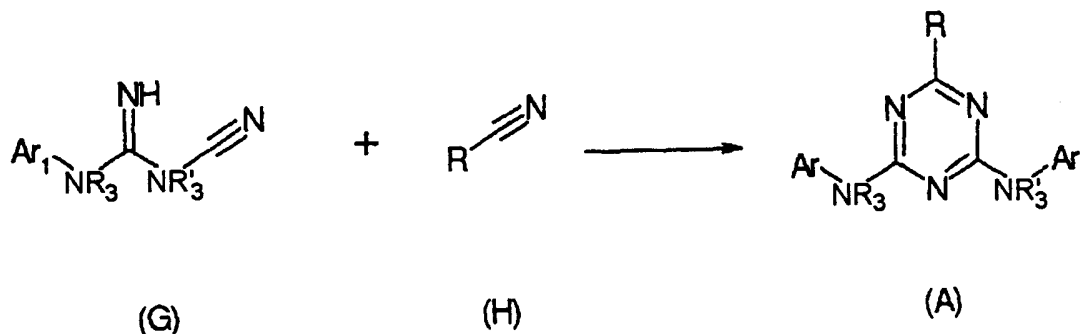
Kondenzace mezi bisguanidem obecného vzorce E a derivátem kyseliny obecného vzorce F se obvykle provádí v alkoholu, jako je methanol nebo ethanol. Způsob se s výhodou provádí při teplotě 0 °C až při teplotě varu reakční směsi.

Symetrické nebo asymetrické bisguanidy obecného vzorce E se mohou připravit podle postupu a za podmínek popsanych v zejména v patentu J.P. 94-4993.

Obecný způsob 4

Sloučeniny obecného vzorce A, kde Ar_1 a Ar_2 jsou stejné, jako bylo definováno výše a představují Ar, a kde R je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, se mohou také připravit pomocí kondenzace kyanoguanidinu obecného vzorce G, kde Ar je je definovaná výše, s nitrilem obecného vzorce H podle schématu 5:

Schéma 5



Kondenzace kyanoguanidinu obecného vzorce G s nitrilem obecného vzorce H se provádí zejména za varu v polárním rozpouštědle s vysokou teplotou varu, jako je 2-methoxyethanol nebo 1,2-dimethoxyethan.

Kyanoguanidiny obecného vzorce G se mohou připravit za podmínek popsaných v literatuře.

Rozumí se, že s-triaziny se mohou získat ve formě knihoven za použití způsobů popsaných ve schématech 1, 2, 3, 4 nebo 5 pomocí paralelní a/nebo kombinační chemické syntézy v kapalně fázi nebo v pevném stavu, přičemž se rozumí, že pokud se pracuje v pevné fázi, všechna činidla se váží předem na pevný nosič vybraný podle použité chemické reakce, a že jmenovanou chemickou reakci následuje operace štěpení produktu reakce z pevného nosiče.

Předkládaný vynález se také týká terapeutické kompozice obsahující sloučeninu podle předkládaného vynálezu, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem podle vybraného způsobu podávání. Farmaceutická kompozice se může připravit v pevné, kapalně nebo lipozomální formě.

Mezi pevné kompozice patří například prášky, želatinové tobolky a tablety. Mezi orální formy patří například pevné formy,

kteře jsou chráněny před kyselým prostředím žaludku. Mezi nosiče používané v pevných formách patří zejména anorganické nosiče, jako jsou fosfáty, uhličitany nebo organické nosiče, jako je laktóza, celulóza, škrob nebo polymery. Pevnými formami jsou roztoky, suspenze nebo disperze. Obsahují jako disperzní nosič buď vodu nebo organické rozpouštědlo (ethanol, NMP a podobně) nebo směsi povrchově aktivních látek a rozpouštědla nebo komplexujících činidel a rozpouštědel.

Podávanou dávku sloučenin podle předkládaného vynálezu určí lékař podle běžného způsobu podávání, pacienta a onemocnění pacienta.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou podávat samotné nebo ve směsi s jinými protirakovinnými činidly. Mezi možné kombinace patří například

- alkylační činidla, zejména cyklofosfamid, melfalan, ifosfamid, chlorambucil, busulfan, thiotepa, prednimustin, carmustin, lomustin, semustin, streptozotocin, dekarbazin, temozolomid, prokarbazin a hexamethylmelamin
- deriváty platiny, jako je například cisplatin, karboplatin nebo oxaliplatin
- antibiotická činidla, jako je zejména bleomycin, mitomycin, dactinomycin,
- antimikrotubulová činidla, jako je zejména vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin, taxoidy (paclitaxel a docetaxel)
- antracykliny, jako je zejména doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin, mitoxantron, losoxantron

- topoisomerázy skupiny I a II, jako je etoposid, teniposid, amsakrin, irinotecan, topotecan a tomudex,
- fluorpyrimidiny, jako je 5-fluoruracil, UFT, floxuridin,
- analoga cytidinu, jako je 5-azacytidin, cytarabin, gemcitabin, 6-merkaptomurin, 6-thioguanin
- analoga adenosinu, jako je pentostatin, cytarabin nebo fludarabinfosfát
- methotrexát a kyselina folinová
- různé enzymy a sloučeniny, jako je L-asparagináza, hydroxymočovina, trans-retinová kyselina, suramin, dexrazoxan, amifostin, herceptin a také estrogenní a androgenní hormony
- antivaskulární činidla, jako jsou deriváty combretastatinu a colchicinu a jejich předléčiva.

Se sloučeninami podle předkládaného vynálezu je také možné kombinovat léčbu pomocí ozařování. Tato léčba se může podávat současně, odděleně nebo následně. Léčbu upraví podle pacienta, který se má léčit, jeho lékař.

G-kvadruplexová stabilizační aktivita se může určit za použití způsobů vzniku komplexu s fluoresceinem, jehož příprava je popsána dále.

Oligonukleotidy

Všechny nukleotidy, ať již modifikované nebo jiné, se syntetizovaly v Eurogentec SA, Seraing, Belgie. Oligonukleotid FAM + DABCYL má katalogové číslo OL-0371-0802. Má sekvenci:

GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG odpovídající 3,5 opakujícímu se humánnímu telomernímu motivu (sekvence bohatá na G). Fluorescein je vázaný na 5' konci, DABCYL na 3' konci, pomocí chemického můstku popsaného v Eurogentec. Koncentrace vzorků se sleduje pomocí spektrofotometrie a zaznamenává se spektrum absorbance mezi 220 až 700 nm a za použití molárního extinkčního koeficientu poskytnutého dodavatelem.

Pufry

Všechny pokusy se provádějí v 10mM kakodylátu sodném jako pufru o pH 7,6 obsahujícím 0,1M chlorid lithný (nebo chlorid sodný). Nejprve se zkontroluje nepřítomnost fluorescentu v pufru. Fluorescenční oligonukleotid se přidá v konečné koncentraci 0,2 μ M.

Studium fluorescence

Všechna měření fluorescence se prováděla na zařízení Spex Fluorlog DM1B, za použití šířky excitační linie 1,8 nm a šířky emisní linie 4,5 nm. Vzorky se umístily do mikrokřemíkové kyvety o velikosti 0,2 x 1 cm. Teplota vzorku se kontrolovala pomocí vnější vodní lázně. Oligonukleotid samotný se analyzoval při 20, 30, 40, 50, 60, 70 a 80 °C. Emisní spektra se zaznamenávala za použití excitační vlnové délky 470 nm. Excitační spektra se zaznamenávala za použití buď 515 nm nebo 588 nm jako emisní vlnové délky. Spektra se korigovala na šum použitého zařízení pomocí referenčních křivek. Byla pozorována vysoká extinkce (80 až 90 %) fluorescence fluoresceinu při teplotě místnosti, v souladu s intramolekulárním svinutím oligonukleotidu při 20 °C ve formě G-kvadruplexu, což indukuje přiblížení jejich 5' a 3' konců, které se váží k fluoresceinu a k DABCYL, v tomto pořadí. Přiblížení způsobuje již dříve

popsaný jev extinkce fluorescence, který se používá pro „molekulární marker“.

Fluorescence T_m

Nejprve se připraví zásobní roztok oligonukleotidu v koncentraci oligonukleotidových řetězců $0,2 \mu\text{M}$ v $0,1\text{M}$ chloridu lithném, 10 mM kakodylátového pufru, $\text{pH } 7,6$, krátce se zahřívá na $90 \text{ }^\circ\text{C}$ a pomalu se ochladí na $20 \text{ }^\circ\text{C}$ a potom se rozdělí na alikvotní díly $600 \mu\text{l}$ do fluorescenčních kyvet. Potom se přidají $3 \mu\text{l}$ vody (pro kontrolu) a $3 \mu\text{l}$ testované sloučeniny (zásobní roztok při $200 \mu\text{M}$, konečná koncentrace $1 \mu\text{M}$) a roztoky se promíchají. Vzorky se nechají inkubovat nejméně 1 hodinu při $20 \text{ }^\circ\text{C}$ před každým měřením. Použití delší inkubační doby (až 24 hodin) nemá žádný vliv na získané výsledky.

Každý experiment umožňuje měřit pouze jeden vzorek. Vzorek se nejprve inkubuje při počáteční teplotě $20 \text{ }^\circ\text{C}$, zahřívá se 38 minut na $80 \text{ }^\circ\text{C}$, nechá se 5 minut při $80 \text{ }^\circ\text{C}$ a potom se během 62 minut ochladí na $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Během této doby se měří fluorescence současně při dvou emisních vlnových délkách (515 a 588 nm) za 470 nm jako excitační vlnové délky. Měření se provádí každých 30 sekund. Paralelně se zaznamenává teplota vodní lázně a z těchto hodnot se sestaví fluorescenční profil jako funkce teploty. Fluorescenční profily se potom normalizují mezi 20 a $80 \text{ }^\circ\text{C}$ a teplota, při které je intenzita emise na 515 nm průměrem vysoké a nízké teploty se nazývá T_m . Za těchto podmínek je T_m referenčního vzorku bez přidání produktu $44 \text{ }^\circ\text{C}$ v chloridu lithném jako pufru. Tato teplota se zvýší na více, než $55 \text{ }^\circ\text{C}$ v chloridu sodném jako pufru. Přidání G-kvadruplex stabilizující sloučeniny vyvolá zvýšení T_m . Toto zvýšení se považuje za významné, pokud je vyšší, než $3 \text{ }^\circ\text{C}$.

Antitelomerázová biologická aktivita se určí podle následujícího postupu:

Příprava extaktů obohacených o humánní telomerázovou aktivitu

Linie leukémie HL60 se získá od ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, USA). Buňky se kultivují v suspenzi v médiu RPMI 1640 obsahující L-glutamin při 2 mM, penicillin 200 U/ml, streptomycin 200 µg/ml, gentamycin 50 µg/ml a doplněné 10% fetálním telecím sérem inaktivovaným teplem.

Alikvot 10^5 buněk se odstředí při 3000xg a supernatant se zlikviduje. Buněčná peleta se suspenduje pomocí několika po sobě následujících pipetování v 200 µl lysního pufru obsahujícího 0,5% CHAPS, 10 mM Tris-HCl, pH 7,5, 1 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 5 mM β-merkapt ethanolu, 0,1 mM PMSF a 10% glycerol a skladuje se 30 minut na ledu. Lyzát se odstřeďuje při 160 000xg 20 minut při 4 °C a získá se 160 µl supernatantu. Proteiny v extraktu se analyzují Bradfordovou metodou. Extrakt se skladuje při -80 °C.

Test telomerázové aktivity

Inhibice aktivity telomerázy se určí podle postupu pro prodlužování oligonukleotidu TS (5'AATCGTTCGAGCAGAGTT^{3'}), v přítomnosti buněčného extraktu obohaceného telomerázovou aktivitou a sloučeniny, která se přidá v různých koncentracích (10, 1, 0,1 a 0,01 µg/ml). Prodlužovací reakce se provádí pomocí PCR amplifikace prodlužovací sloučeniny pomocí oligonukleotidů TS a CXext (5'GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA^{3'}).

Připraví se reakční médium, které má následující složení:

Tris HCl pH 8,3	20 mM
MgCl ₂	1,5 mM
Tween 20	0,005% (P/V)
EGTA	1 mM
dATP	50 μM
dGTP	50 μM
dCTP	50 μM
dTTP	50 μM
Oligonukleotid TS	2 μg/ml
Oligonukleotid CXext	2 μg/ml
Telecí sérový albumin	0,1 mg/ml
Taq DNA polymeráza	1 U/ml
alfa 32P dCTP (3000 Ci/mmol)	0,5 μl
Telomerázový extrakt	200 ng v objemu 10 μl
Testovaná sloučenina nebo roz- pouštědlo	v objemu 5 μl
Dvkrát destilovaná voda QS...	50 μl

Oligonukleotidy se získají od Eurogentec (Belgie) a skladují se při -20 °C při koncentraci zásobního roztoku 1 mg/ml v destilované vodě.

Reakční vzorky se umístí do 0,2 ml PCR zkumavek a na každý reakční vzorek se před uzavřením zkumavky nanese 1 kapka parafinového oleje.

Reakční vzorky se potom inkubují v zařízení typu Cetus 4800-PCR za následujících teplotních podmínek:

15 minut při 30 °C,
1 minuta při 90 °C,
potom 30 cyklů,
30 sekund při 94 °C,
30 sekund při 50 °C,
a 1 minuta 30 sekund při 72 °C,
potom poslední cyklus 2 minuty při 72°C.

U každého vzorku se pod olejovou vrstvou pipetuje alikvot 10 µl a smísí se s 5 µl nanášecího pufru obsahujícího:

TBE	3X
glycerol	32% (P/V)
bromfenolová modř	0,03%
xylen cyanol	0,03%

Vzorky se potom analyzují pomocí elektroforézy na 12% akrylamidovém gelu v pufru 1x TBE 1 hodinu při napětí 200 voltů, pomocí elektroforézního systému Novex.

Akrylamidové gely se potom suší na listu papíru Whatmann 3MM při 80 °C 1 hodinu.

Analýza a kvantifikace reakčního produktu se provede pomocí zařízení InstantImager (Pacard).

Pro každou testovanou koncentrací sloučeniny se výsledky vyjádří jako procentuální inhibice reakce a vypočte se z neošet-

řené enzymatické kontroly a ze vzorku bez enzymu (blank) podle následujícího vzorce:

(hodnota se sloučeninou - hodnota blank/enzymatická kontrolní hodnota - hodnota blank) x 100.

Koncentrace sloučeniny vyvolávající 50% inhibici reakce telomerázy (IC_{50}) se určí pomocí semilogaritmického grafického znázornění hodnot inhibice získaných jako funkce každé koncentrace testované sloučeniny.

Sloučenina se považuje za aktivní jako antitelomerázové činidlo, pokud je množství inhibující 50 % reakce telomerázy nižší, než 5 μM .

Cytotoxická biologická aktivita na humánní nádorové line se určí podle následujícího experimentálního postupu

Humánní buněčné linie KB a A549 se získají od ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, USA). Buňky A549 se kultivují ve vrstvě v kultivační nádobě v RPMI 1640 médiu obsahujícím L-glutamin při 2 mM, penicillin 200 U/ml, streptomycin 200 $\mu g/ml$ a doplněném 10% fetálním telecím sérem inaktivovaným zahřátím. Buňky KB se kultivují ve vrstvě v kultivační nádobě v médiu Dulbelco obsahujícím L-glutamin při 2 mM, penicillin 200 U/ml, streptomycin 200 $\mu g/ml$ doplněném 10% fetálním telecím sérem inaktivovaným zahřátím.

Buňky v exponenciální fázi růstu se trypsinizují, promyjí se 1x PBS a inokulují se do 96jamkových mikrotitračních destiček (Costar) v množství 4×10^4 buněk/ml pro A549 a $1,5 \times 10^4$ buněk/ml (0,2 ml/jamka) a potom se inkubují 96 hodin v přítomnosti různých koncentrací testované látky (10, 1, 0,1 a 0,01 μm , každý bod čtyřnásobně). 16 hodin před ukončením inkubace se do každé

jamky přidá 0,02% konečné koncentrace neutrální červeně. Na konci inkubace se buňky promyjí 1x PBS a lyzují se 1% roztokem laurylsulfátu sodného. Začlenění barviva do buněk, které odráží buněčný růst, se hodnotí pomocí spektrofotometrie při vlnové délce 540 nm pro každý vzorek pomocí odečítacího zařízení Dynatech MR5000.

Pro každou koncentraci testované sloučeniny se výsledky vyjádří jako procentuální hodnota inhibice buněčného růstu a vypočte se z neošetřené kontroly a kultivačního média prostého buněk (blank) podle následujícího vzorce:

(hodnota pro sloučeninu - hodnota blank/buněčná kontrolní hodnota - hodnota blank) x 100.

Koncentrace sloučeniny vyvolávající 50% inhibici růstu (IC_{50}) se určí pomocí semilogaritmického grafického znázornění hodnot inhibice získaných jako funkce každé koncentrace testované sloučeniny.

Sloučenina se považuje za aktivní jako cytotoxické činidlo pokud koncentrace inhibující růst testovaných nádorových buněk o 50 % je nižší, než 10 μ M.

Následující příklady ilustrují předkládaný vynález, ale v žádném případě neomezují jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava dichloridu 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu

200 ml destilované vody se umístí do 2-l tříhrdlé baňky aza míchání se přidá 41,6 g (0,16 mol) hydrochloridu 1-methyl-4,6-

diaminochinaldiniumchloridu, který se může připravit podle postupu popsaneho v J. Chem. Soc., 1953, 50. Získá se tmavě žlutý roztok, do kterého se nalije 800 ml ethanolu a vznikne bohatá sraženina. Směs se zahřívá na 45 °C za rozpuštění sraženiny a potom se přidá 13,2 g (0,08 mol) 2-amino-4,6-dichlor-triazinu, který se může připravit podle postupu popsaneho v J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 662. Po několika minutách se objeví žlutá sraženina a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 1 hodinu. Směs se ochladí a nechá se přes noc v ledové lázni. Získaná sraženina se filtruje a promyje se čtyřikrát 100 ml 80% vodného roztoku ethanolu a potom se suší při 45 °C. Takto se získá 47 g (100 %) dichloridu monohydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu.

Uvolnění a čištění báze

1,2 l destilované vody a potom 47 g monohydrochloridu získaného výše se umístí do 2-l tříhrdlé baňky, směs se zahřívá na 55 °C a přidá se 30 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku ($d=0,925$) a směs se potom zahřívá na 85 °C, aby se podpořilo rozpouštění. Nerozpustná látka se za horka filtruje na 40 g Supercel a promyje se třikrát 50 ml vroucí vody. Po odpaření filtrátu na polovinu a další filtraci na 10 g Supercel se přidá 1,2 l ethanolu a směs se míchá 5 minut a potom se nechá stát přes noc v ledové lázni. Ráno se směs filtruje, promyje se třikrát 50 ml 66% roztoku ethanolu a dvakrát 50 ml ethanolu, suší se ve vakuu při 45 °C a získá se 34,2 g (79 %) surového dichloridu 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu. 600 ml destilované vody a 34,2 g surové báze se za míchání umístí do 2l tříhrdlé baňky, směs se zahřívá na 50 °C dokud se nedosáhne téměř úplného rozpuštění a nerozpustná látka se filtruje. Získaný filtrát se umístí do 3l

tříhrdlé baňky a za míchání se rychle přileje 1,4 l ethanolu. Získaná bělavá želatinovitá sraženina se filtruje, promyje se třikrát 100 ml ethanolu, suší se ve vakuu při 45 °C a získá se 30,7 g (71 %) dichloridu 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu ve formě bílé, pevné látky, která má následující vlastnosti:

- teplota tání = 334 °C.

- ¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm): 2,72 (s: 6H); 4,01 (s: 6H); 6,79 (s: 2H); 7,09 (nerozlišený komplex: 2H); 8,11 (d, J = 10 Hz: 2H); 8,21 (dd, J = 10 a 2 Hz: 2H); 8,40 až 8,75 (široký nerozlišený komplex: 4H); 9,01 (široký s: 2H); 9,83 (nerozlišený komplex: 2H).

Příklad 2

Příprava dichloridu 2-amino-bis-4,6-[(1'-ethyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu

75 ml destilované vody se umístí do 1-l tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 16,45 g (0,06 mol) hydrochloridu 1-ethyl-4,6-diaminochinaldiniumchloridu, který se může připravit podle postupu popsaného v patentu U.S. 2,585, 905, a potom se přidá 300 ml ethanolu. Směs se zahřeje na 55 °C, potom se přidá 4,95 g (0,03 mol) 2-amino-4,6-dichlortriazinu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 2,5 hodiny. Směs se ochladí a nechá se přes noc v ledové lázni. Získaná sraženina se filtruje, promyje se 100 ml 80% ethanolu a potom se suší při 45 °C. Získá se 16,47 g (91 %) dichloridu monohydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(1'-ethyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu.

Uvolnění a čištění báze

16,47 g monohydrochloridu získaného výše se za míchání umístí do 250ml baňky s kulatým dnem obsahující 200 ml destilované vody a přileje se 8 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku ($d=0,925$) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, aby se podpořilo rozpouštění. Lehká nerozpustná látka se za horka filtruje na Supercel a promyje se dvakrát 10 ml vroucí vody. Po odpaření filtrátu na polovinu se za míchání přidá 350 ml ethanolu, a objeví se bílá sraženina. Směs se nechá přes noc v ledové lázni. Sraženina se filtruje, promyje se pětkrát 10 ml 80% ethanolu, suší se ve vakuu při 55 °C a získá se 12,87 g (76 %) dichloridu 2-amino-bis-4,6-[(1'-ethyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu ve formě hygroskopického bílého prášku, který má následující vlastnosti:

- teplota tání = 302°C

- ^1H NMR spektrum (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ v ppm): 1,42 (t, $J = 7$ Hz: 6H); 2,74 (s: 6H); 4,57 (q, $J = 7$ Hz: 4H); 6,80 (s: 2H); 7,09 (nerozlišený komplex: 2H); 8,13 (d, $J = 10$ Hz: 2H); 8,21 (dd, $J = 10$ a 2 Hz: 2H); 8,40 až 8,75 (široký nerozlišený komplex: 4H); 9,01 (široký s: 2H); 9,83 (nerozlišený komplex: 2H).

Příklad 3

Příprava dichloridu 2-dimethylamino-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu

60 ml destilované vody se umístí do 1l tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 13,01 g (0,05 mol) hydrochloridu 1-methyl-4,6-diaminochinaldiniumchloridu, který se může připravit podle postupu popsaneho v J. Chem. Soc., 1953, 50. Získá se žlutý roztok, do kterého se přidá 240 ml ethanolu a dojde ke srážení. Po rozpuštění zahříváním na 50 °C se přidá 4,83 g (0,025

mol) 2-dimethylamino-4,6-dichlorotriazinu, který se může připravit podle postupu popsaneho v J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3726. Po několika minutách se objeví sraženina a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 1,5 hodiny. Směs se 1 hodinu chladí v ledové lázni a potom se získaná sraženina filtruje, promyje se čtyřikrát 30 ml ethanolu a suší se. Získá se 12,92 g (86 %) dichloridu 2-dimethylamino-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu ve formě hygroskopického, krémově zbarveného prášku, který má následující vlastnosti:

- teplota tání = 345 °C

¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm): 2,72 (s: 6H); 3,18 (s: 6H); 4,00 (s: 6H); 6,75 (s: 2H); 8,12 (d, J = 9,5 Hz: 2H); 8,22 (mt: 2H); 8,40 až 8,65 (široký nerozlišený komplex: 4H); 8,79 (široký s: 2H); 9,83 (nerozlišený komplex: 2H):

Příklad 4

Příprava trihydrochloridu 2-methylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu

34 ml destilované vody a 126 ml normální kyseliny chlorovodíkové se umístí do 2l tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 21,82 g (0,1 mol) 4,6-diaminochinaldinu, který se připraví podle postupu popsaneho v J. Chem. Soc., 1953, 50. Ke získanému oranžovému roztoku se přidá 600 ml ethanolu a směs se zahřívá na 65 °C a potom se přidá 10,74 g (0,06 mol) 2-methylamino-4,6-dichlorotriazinu, který se může připravit podle postupu popsaneho v Chem. Berichte, 1899, 32, 700, a 40 ml ethanolu. Získá se žlutá sraženina, která rychle houstne při zahřívání k varu po dobu 2 hodin. Po ochlazení přes noc v ledové lázni se získá sraženina, která se filtruje, promyje se třikrát 120

ml 80% ethanolu, suší se a získá se 27,3 g (81 %) trihydrochloridu 2-methylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldiny]amino]triazinu ve formě hygroskopického bílého prášku, který má následující vlastnosti:

- teplota tání = 340 °C

- ¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm): 2,62 (široký s: 6H); 2,94 (široký s: 3H); 6,64 (široký s: 2H); 7,60 až 7,80 (široký nerozlišený komplex: 1H); 7,89 (široký d, J = 9,5 Hz: 2H); 8,10 (široký d, J = 9,5 Hz: 2H); 8,35 až 8,65 (široký nerozlišený komplex: 4H); 8,70 až 8,95 (široký nerozlišený komplex: 2H); 9,80 až 10,00 (široký nerozlišený komplex: 2H); 13,76 (nerozlišený komplex: 2H):

Příklad 5

Příprava dichloridu 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-6'-chinolinio)amino]triazinu

225 ml destilované vody se umístí do 2l tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 41,5 g (0,18 mol) hydrochloridu 1-methyl-6-aminochinoliniumchloridu, který se může připravit podle postupu popsaného v Zh. Org. Khim.; 1993, 29(10), 2018.

Získá se žlutý roztok, ke kterému se přidá 900 ml ethanolu a dosáhne se tak bohatého srážení. Po rozpuštění pomocí zahřívání na 50 °C se přidá 14,8 g (0,09 mol) 2-amino-4,6-dichlortriazinu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 1 hodinu, přičemž se rychle objeví žlutá sraženina. Směs se přes noc chladí v ledové lázni a potom se získaná sraženina odfiltruje, proje se dvakrát 50 ml ethanolu, suší se a získá se 36,6 g (79 %) dichloridu monohydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-6'-chinolinio)amino]triazinu are obtained.

Uvolnění a čištění bazické formy

200 ml destilované vody se umístí do 1l tříhrdlé baňky a potom se za míchání přidá 36,6 g monohydrochloridu získaného výše, směs se zahřeje na 80 °C a přidá se 10 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku ($d = 0,925$) a nerozpustné látky se filtrují na Supercel. Získaný filtrát se za míchání, během 5 minut nalije do 6l tříhrdlé baňky obsahující 3 l ethanolu a vznikne světle žlutá sraženina, která se nechá 2 dny v ledové lázni, potom se filtruje, promyje se dvakrát 50 ml ethanolu, suší se a získá se 19,1 g (44 %) dichloridu 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-6'-chinolinio)amino]triazinu ve formě hygroskopického žlutého prášku, který má následující vlastnosti:

- teplota tání = 296 °C

- ^1H NMR spektrum (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ v ppm): 4,64 (s: 6H); 7,11 (nerozlišený komplex: 2H); 8,10 (dd, $J = 8,5$ a 6 Hz: 2H); 8,46 (d, $J = 10$ Hz: 2H); 8,56 (dd, $J = 10$ a 2 Hz: 2H); 9,17 (široký d, $J = 8,5$ Hz: 2H); 9,30 (mt: 4H); 10,26 (nerozlišený komplex: 2H).

Příklad 6

Příprava dichloridu trihydrochloridu 2-methylamino-bis-4,6-[(4'-methylamino-6'-chinaldinylo)amino]triazinu

Krok A: Příprava 4-methylamino-6-aminochinaldinu

240 ml kyseliny octové se umístí do 2l tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 57,4 g (0,25 mol) 6-acetamido-4-methoxychinaldinu, připraveného podle postupu popsaného v J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065. Roztokem se za míchání probublává methylamin, dokud nedojde k nasycení a potom se směs zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Směs se ochladí a znovu

se provede výše popsaná operace, směs se ochladí a získaný roztok se za míchání nalije do 2l tříhrdlé baňky obsahující 300 ml destilované vody a 470 ml normální kyseliny chlorovodíkové. Směs se potom zahřívá 11 hodin na 100 °C a potom se nechá přes noc v ledové lázni. Zkrystalizovaný produkt se filtruje a získá se 25 g hydrochloridu, matečné louhy se odpaří, nechají se stát přes noc v ledové lázni a potom se filtrují a získá se znovu 150 g hydrochloridu. 175 g hydrochloridu se převede do 300 ml destilované vody a rozpustí se zahřátím na 50 °C, reaguje se s 1 g aktivního uhlí a filtruje se přes Supercel. Filtrát se zahřívá na 90 °C a zalkalizuje se přidáním 54 ml koncentrovaného hydroxidu sodného. Získaná sraženina se přes noc chladí v ledové lázni, promyje se čtyřikrát 100 ml destilované vody, suší se a získá se 33 g (70 %) 4-methylamino-6-aminochinaldinu.

Krok B

25 ml destilované vody a 101 ml normální kyseliny chlorovodíkové se zavede do 2l tříhrdlé baňky a přidá se 18,9 g (0,101 mol) 4-methylamino-6-aminochinaldinu, získaný oranžový roztok se zahřívá na 75 °C a potom se během 2 minut přidá 500 ml ethanolu a najednou se přidá 8,59 g (0,048 mol) 2-methylamino-4,6-dichlorotriazinu, připraveného podle postupu popsaného v příkladu 4. Po 5 minutách se objeví sraženina a směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem, nechá se za míchání ochladit po dobu 3 hodin a dalších 8 dní se udržuje v ledové lázni. Získaná sraženina se filtruje, promyje se dvakrát 100 ml 80% ethanolu a třikrát 100 ml ethanolu, suší se a získá se 21,7 g (77 %) dichloridu trihydrochloridu 2-methylamino-bis-4,6-[(4'-methylamino-6'-chinaldinyl)amino]triazinu ve formě hygroskopického krémového prášku, který má následující charakteristiky:

- teplota tání = 355 °C

- ¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm): 2,68 (s: 6H); 2,93 (s: 3H); 3,04 (nerozlišený komplex: 6H); 6,59 (s: 2H); 7,40 až 7,70 (široký nerozlišený komplex: 1H); 7,88 (d, J = 9 Hz: 2H); 8,08 (široký d, J = 9 Hz: 2H); 8,50 až 8,95 (široký nerozlišený komplex; 2H); 8,75 až 8,95 (nerozlišený komplex: 2H); 9,70 až 10,10 (široký nerozlišený komplex: 2H); 13,79 (nerozlišený komplex: 2H).

Příklad 7

Příprava dichloridu hydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-methyl-2'-akridinio)amino]triazinu

Krok A : Příprava 2-acetamido-9-aminoakridinu

72 ml kyseliny octové se umístí do 250ml tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 12 g (0,0575 mol) 2,9-diaminoakridinu, připraveného podle postupu popsaného v J. Chem. Soc., 1949, 1148, a potom se přileje 4,1 ml (0,0575 mol) acetylchloridu. Teplota vzorste na 60 °C a roztok ztuhne. Směs se udržuje při 60 °C 1 hodinu, ochladí se a zředí se 200 ml diethyletheru. Po filtraci se získá 15,2 g hydrochloridu. 2 l destilované vody se umístí do 4l baňky s kulatým dnem a za míchání se přidá 15,2 g hydrochloridu. Směs se uzahřívá k varu pod zpětným chladičem, filtruje se a zalkalizuje se vodným roztokem amoniaku. Krystalická báze se filtruje a suší. Získá se 11,2 g (78 %) 2-acetamido-9-aminoakridinu.

Krok B: Příprava 2-acetamido-9-amino-10-methylakridiniumsulfátu

300 ml nitrobenzenu se zavede do 1l tříhrdlé baňky a potom se postupně, za míchání přidá 11,2 g (0,0446 mol) 2-acetamido-9-

aminoakridinu a 11 ml (0,116 mol) dimethylsulfátu. Směs se potom zahřívá 20 minut na 140 °C. Po ochlazení se získaná sraženina filtruje, promyje se 20 ml nitrobenzenu a šestkrát 20 ml diethyletheru, suší se na vzduchu a získá se 14,35 g (85 %) 2-acetamido-9-amino-10-methylakridiniumsulfátu.

Krok C: Příprava hydrochloridu 2-acetamido-9-amino-10-methylakridiniumchloridu

600 ml destilované vody se umístí do 2l baňky s kulatým dnem a za míchání se přidá 13 g 2-acetamido-9-amino-10-methylakridiniumsulfátu (0,0344 mol), směs se zahřívá k varu dokud se nedosáhne téměř úplného rozpuštění a nerozpustná látka se odfiltruje. Po ochlazení se přidá 900 ml 35% vodného roztoku chloridu sodného, směs se nechá srážet a filtruje se. 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové ($d = 1,18$) se umístí do 100ml baňky s kulatým dnem a přidá se dříve získaná sloučenina a směs se zahřívá 5 minut k varu pod zpětným chladičem, zředí se 67 ml ethanolu a nechá se krystalizovat na ledu. Získané krystaly se odfiltrují, promyjí se dvakrát 5 ml ethanolu a třikrát 10 ml diethyletheru, suší se a získá se 5,1 g (50 %) hydrochloridu 2-acetamido-9-amino-10-methylakridiniumchloridu.

Krok D

5 ml destilované vody a 37 ml ethanolu se zavede do 100ml tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 1 g (0,00338 mol) hydrochloridu 2-acetamido-9-amino-10-methylakridiniumchloridu a směs se zahřívá na 80 °C a přidá se 0,28 g (0,0017 mol) 2-amino-4,6-dichlortriazinu. Po 5 minutách se objeví sraženina a směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem a potom se nechá ochladit, filtruje se, promyje se třikrát 3 ml ethanolu a 5 ml etheru, suší se ve vakuu a získá se 0,8 g (73 %) dichloridu hydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-me-

thyl-2'-akridinio)amino]triazinu ve formě hygroskopického žlutě okrového prášku, který má následující vlastnosti:

- teplota tání = 310 °C

Příklad 8

Příprava trihydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldiny]amino]triazinu (odpovídající báze se také nazývá SURFENE C)

5,25 l destilované vody se umístí do 10l tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 368,4 g (2,127 mol) 4,6-diaminochinaldinu, připraveného podle postupu popsaného v příkladu 4, a potom se přidá 117 g (0,709 mol) 2-amino-4,6-dichlortriazinu. Okamžitě vzniká žlutá sraženina a směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení a okyselení na pH 3,4 přidáním 1,3 l normální kyseliny chlorovodíkové, se směs zahřívá 15 minut k varu pod zpětným chladičem, přidá se 20 g aktivního uhlí a var se udržuje 10 minut a potom se směs filtruje. Získaný roztok se umístí do 1l tříhrdlé baňky a zahřívá se na 80 °C a potom se během 30 minut přidá 852 ml kyseliny chlorovodíkové ($d = 1,19$). Po ukončení přidávání se objeví světle žlutá sraženina, která se po ochlazení v ledové lázni filtruje, promyje se čtyřikrát 250 ml roztoku kyseliny chlorovodíkové obsahujícího 250 ml kyseliny chlorovodíkové ($d = 1,19$) a 2 l destilované vody, a potom se suší ve vakuu při 60 °C a získá se 385,4 g (99 %) trihydrochloridu. 1,9 l ethanolu se umístí do 4l tříhrdlé baňky a za míchání se během 5 hodin při teplotě místnosti, za nepřístupu světla přidá výše uvedených 385,4 g sloučeniny, směs se filtruje, potom se promyje dvakrát 250 ml ethanolu a suší se. Získá se 346 g (89 %) trihydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldi-

nyl)amino]triazinu ve formě hygroskopického krémové zbarveného prášku, který má následující charakteristiky:

- teplota tání = 345 °C

Příklad 9

Příprava trihydrochloridu 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)-triazinu

Tato sloučenina se může připravit podle postupu popsaného v J. Chem. Soc., 1960, 4525, ve formě hygroskopického, krémové zbarveného prášku.

Příklad 10

Příprava dichloridu 2-methylthio-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu

60 ml destilované vody se umístí do 1l tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 13,01 g (0,05 mol) hydrochloridu 1-methyl-4,6-diaminochinaldiniumchloridu, který se může připravit podle postupu popsaného v J. Chem. Soc., 1953, 50. Do získaného žlutého roztoku se přidá 240 ml ethanolu a vyvolá se tak mohutné srážení. Po rozpuštění sraženiny zahříváním na 50 °C se přidá 4,90 g (0,025 mol) 2-methylthio-4,6-dichlortriazinu, který se může připravit podle postupu popsaného v Ang. Chem. Int. Ed., 1966, 5, 960. Po několika minutách se objeví sraženina a směs se zahřívá půl hodiny k varu pod zpětným chladičem. Směs se přes noc chladí v ledové lázni, potom se získaná sraženina filtruje, promyje se čtyřikrát 30 ml ethanolu a suší se. Získá se se 10,70 g (75 %) dichloridu 2-methylthio-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu ve formě hygroskopického, krémové zbarveného prášku, který má následující vlastnosti:

- teplota tání = 320 °C

Příklad 11

Příprava dihydrátu dihydrochloridu 2-chlor-bis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldinylo)amino]triazinu

Krok A : Příprava 4-dimethylamino-6-aminochinaldinu

Zopakuje se postup popsáný v kroku A příkladu 6, ale vychází se z 57,4 g (0,25 mol) 6-acetamido-4-methoxychinaldinu, připraveného podle postupu popsáného v J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065, a 100 ml 40% vodného roztoku dimethylaminu v 250 ml kyseliny octové a směs se zahřívá 2 hodiny na 100 °C v 1l autoklávu. Po čištění kyselina-báze se získá 38,71 g (77 %) 4-dimethylamino-6-aminochinaldinu.

Krok B

402 mg (2 mmol) 4-dimethylamino-6-aminochinaldinu se rozpustí v 7 ml kyseliny octové v 25ml tříhrdlé baňce, a potom se během 2 minut přidá 184 mg (1 mmol) kyanurylchloridu a směs se zahřívá 3 hodiny na 90 °C. Po ochlazení se vznikající krystaly odvodní, promyjí se 2,5 ml kyseliny octové a suší se ve vakuu při 100 °C. Získá se 588 mg (94 %) dihydrochloridu dihydrátu 2-chlor-bis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldinylo)amino]triazinu ve formě světle žlutých krystalů, které mají následující vlastnosti:

- teplota tání = 350 °C

- elementární analýza: % C = 51,75 (vypočteno = 52,06); % H = 5,67 (vypočteno = 5,50); % N = 19,98 (vypočteno = 20,23).

Příklad 12

Příprava hydrátu 2-methylthio-bis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldiny)amino]triazinu

100 ml 90% vodného roztoku ethanolu se zavede do 250ml tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 4,02 g (0,02 mol) 4-dimethylamino-6-aminochinaldinu připraveného v kroku A v příkladu 11 a 1,96 g (0,01 mol) 2-methylthio-4,6-dichlortriazinu, který se může připravit podle postupu popsaného v Ang. Chem. Int. Ed., 1966, 5, 960. Po několika minutách se objeví sraženina a směs se zahřívá 1,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Směs se přes noc chladí v ledové lázni a potom se získaná sraženina filtruje a promyje se třikrát 30 ml ethanolu a suší se. Získá se 5,26 g (88 %) surového hydrochloridu.

75 ml 90% vodného roztoku ethanolu se umístí do 250ml tříhrdlé baňky a potom se za míchání přidá 5,26 g výše připraveného hydrochlorid, směs se zahřívá na 80 °C a přidá se 5 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku ($d = 0,925$) a směs se nechá krystalizovat 2 dny v ledové lázni. Směs se filtruje, promyje se dvakrát 5 ml 90% vodného roztoku ethanolu, suší se a získá se 3,20 g (59,5 %) hydrátu 2-methylthio-bis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldiny)amino]triazinu ve formě světle žluté pevné látky, která má následující charakteristiky:

- teplota tání = 280 až 283 °C

- elementární analýza: % C = 62,06 (vypočteno = 62,48); % H = 5,81 (vypočteno = 62,48); % N = 23,80 (vypočteno = 23,42).

Příklad 13

Příprava dihydrochloridu N,N' -(4-amino-6-chinaldinyl)močoviny (odpovídající báze, která se také nazývá SURFENE, se může připravit podle postupu popsaného v Ang. Chem 1939, 891)

400 ml destilované vody se umístí do 500ml tříhrdlé baňky a za míchání se přidá 30 g (0,2 mol) 4,6-diaminochinaldinu, který se může připravit podle postupu popsaného v J. Chem. Soc., 1953, 50, a potom se přidá 8,4 g (0,06 mol) trihydrátu octanu sodného a směs se zahřívá na 95 až 96 °C. Potom se nechá probublávat proud fosgenu, než se dosáhne nasycení (5 až 10 minut) a potom se směs udržuje 1 hodinu při 95 až 96 °C. Po ochlazení a okyselení 200 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se získaná sraženina odvodní, promyje se 200 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a suší se ve vakuu při 60 °C a získá se 30 g surového hydrochloridu, který se rekrystalizuje z 300 ml destilované vody a 30 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v přítomnosti aktivního uhlí. Po ochlazení se získané krystaly odvodní, promyjí se 1N kyselinou chlorovodíkovou a acetonem a suší se ve vakuu při 40 °C. Získá se 27 g (60,5 %) dihydrochloridu N,N' -(4-amino-6-chinaldinyl)močoviny ve formě hygroskopického, krémově zbarveného prášku, který má následující vlastnosti:

- teplota tání = 329 až 340 °C

Příklad 14

Příprava diiodidu N^1,N^5 -bis(7-chlor-1-methyl-4-chinolinio)pentan-1,5-diaminu

3 g (7 mmol) N^1,N^5 -bis(7-chlorchinolin-4-yl)pentan-1,5-diaminu, který se může připravit podle postupu popsaného v J. Med. Chem. 1992, 35, 2129, se zahříváním na 50 °C rozpustí v 60 ml

butan-2-onu. Přidají se 3 g (21 mmol) methyljodidu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 5 hodin. Získané krystaly se odvodní, promyjí se butan-2-onem a potom diethyletherem a suší se ve vakuu. Získají se 3 g (60 %) diiodidu N^1, N^5 -bis(7-chlor-1-methyl-4-chinolinio)pentan-1,5-diaminu ve formě béžových krystalů, které mají následující vlastnosti:

- teplota tání = 277 až 278 °C.

Příklad 15

Příprava pentahydrátu bis-2,4-[(4'-amino-6'-chinaldinylo)amino]pyrimidinu trihydrochloridu

1,73 g (10 mmol) 4,6-diamino-1-methylchinolinu, který se může připravit podle postupu popsaného v J. Chem. Soc., 1953, 50, a 0,74 g 2,4-dichlorpyrimidinu v 75 ml ethanolu a 5 ml vody se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem v 250ml tříhrdlé baňce. Reakční médium se odpaří na polovinu a potom se nechá krystalizovat v ledové lázni přes noc. Získaná sraženina se odvodní, promyje se ethanolem a potom diethyletherem a suší se ve vakuu. Získaná sraženina se míchá 6 hodin v 10 ml 0,2N kyseliny chlorovodíkové a potom se odvodní, promyje se vodou a potom se suší ve vakuu při 80 °C. Získá se 0,98 g (46,5 %) trihydrochloridu pentahydrátu bis-2,4-[(4'-amino-6'-chinaldinylo)amino]pyrimidinu ve formě žluté, pevné látky, která má následující vlastnosti:

- teplota tání = 310 až 320 °C

- elementární analýza: % C = 47,37 (vypočteno = 47,46); % H = 5,51 (vypočteno = 5,67); % N = 18,41 (vypočteno = 18,45); % Cl = 15,84 (vypočteno = 15,76)

Příklad 16

Příprava dihydrátu trihydrochloridu 1,5-(4'-amino-6'-chinaldinylnyl)biguanidu

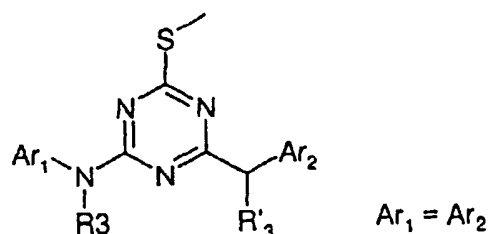
5 ml vody, 3 ml 5N kyseliny chlorovodíkové, 1,3 g (7,5 mmol) 4,6-diaminochinaldinu, který se může připravit podle postupu popsaného v J. Chem. Soc., 1953, 50, a 0,34 g (3,75 mmol) di- kyanamidu sodného se umístí do 25ml tříhrdlé baňky a směs se zahřívá přes noc na 50 až 55 °C. Po ochlazení se vznikající sraženina odvodní, promyje se ledovou vodou a suší se ve vakuu při 70 °C. Získá se 0,47 g (22,5 %) dihydrátu trihydrochloridu 1,5-(4'-amino-6'-chinaldinylnyl)biguanidu ve formě žlutých krystalů, které mají následující vlastnosti.

- teplota tání = 262 až 266 °C

- elementární analýza: % C = 47,85 (vypočteno = 47,56); % H = 5,67 (vypočteno = 5,38); % N = 22,96 (vypočteno = 22,69); % Cl = 18,79 (vypočteno = 19,14).

Příklad 17

Paralelní syntéza symetricky substituovaných derivátů 2,4-diamino-6-methylthiotriazinu



Paralelní syntéza N6-[(6-(4-aminochinaldin-6-ylamino)-4-methylthiotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diaminu (Příklad 17-1)

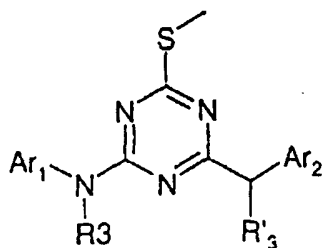
50 mg (0,25 mmol) 2,6-dichlor-6-methylthiotriazinu, který se může připravit podle postupu popsaného v J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 662 se umístí do zahřívajícího magnetického reaktoru s chladičem Zymark, typ STEM RS2050, obsahujícím 25 jamek vedle sebe, kdy každá je opatřena 50ml skleněnou zkavkou.. Do první zkumavky se postupně přidá 5 ml toluenu, 0,5 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a 88 mg (0,5 mmol) 4,6-diaminochinaldinu (Příklad 17-1). Reakční médium se zahřívá k varu v atmosféře argonu po dobu 24 hodin. Po ochlazení se obsah zkumavky zředí 5 ml vody a 5 ml dichlormethanu. Organická fáze se oddělí usazením, suší se a odpaří se za sníženého tlaku. Získaný surový produkt se potom čistí pomocí LC/MS za použití silikagelové kolony 3,5 μ M Waters Xterra C18, která má průměr 3 mm a délku 50 mm, za eluce lineárním gradientem obsahujícím na počátku ($t_0 = 0$ min) vody obsahující 0,05 % kyseliny trifluoroctové a na konci ($t_f = 4$ minuty) acetonitril obsahující 0,05 % kyseliny trifluoroctové. Po čištění se získá 28 mg N6-[(6-(4-aminochinaldin-6-ylamino)-4-methylthiotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diaminu, který má následující vlastnosti:

- hmotové spektrum (DAD-TIC) = 459 (M^+)
- retenční čas: 2,95 min (za podmínek popsaných výše pro čištění)

Sloučeniny z příkladů 17-1 až 17-3 se získají pomocí postupu popsaného výše v reaktoru Zymark STEM RS2050. Sloučenina z příkladu 17-1 se izoluje ve formě báze a ve formě hydrochloridu, sloučeniny z příkladů 17-2 a 17-3 se izolují pouze ve formě hydrochloridu po čištění pomocí LC/MS převedením do 1M roztoku chlorovodíku v diethyletheru. Struktury, různé použité operační podmínky a vlastnosti sloučenin z příkladů 17-1 až 17-3 jsou shrnuty v tabulce výsledků.

Příklad 18

Paralelní syntéza asymetricky substituovaných derivátů N6-(6-amino-4-methylthiotriazin-2-yl)chinaldin-4,6-diaminu



Ar₁ jiná, než Ar₂

Příprava N6-(6-amino-4-methylthiotriazin-2-yl)chinaldin-4,6-diaminu

4,4 g (25 mmol) 4,6-diaminochinaldinu a 2,8 g (25 mmol) uhličitanu sodného se postupně v jednolitrové tříhrdlé baňce přidá k roztoku 5 g (25 mmol) 2,6-dichlor-6-methylthiotriazinu, který se může připravit podle postupu popsánoho v J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 662, v 400 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se zahřívá 16 hodin k varu.

Po odpaření tetrahydrofuranu se zbytek převede do 400 ml směsi vody a dichlormethanu (50-50 objemově). Organická fáze se odpaří usazením, suší se nad síranem sodným a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. Získá se 7,5 g (88 %) N6-(6-amino-4-methylthiotriazin-2-yl)chinaldin-4,6-diaminu ve formě světle žluté, pevné látky, která má následující vlastnosti:

- teplota tání = 294 °C

- ¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm): 2,43 (s: 3H); 2,52 (s: 3H); 6,47 (s: 1H); 6,61 (nerozlišený komplex: 2H);

7,62 (široký d, $J = 9$ Hz: 1H); 7,69 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 8,32 (nerozlišený komplex: 1H); 10,80 (nerozlišený komplex: 1H).

Paralelní syntéza N6-[(6-(methylchinolin-6-ylamino)-4-methylthiotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diaminu (Příklad 18-1)

50 mg (0,15 mmol) N6-(6-amino-4-methylthiotriazin-2-yl)chinaldin-4,6-diaminu se umístí do vyhřívaného magnetického reaktoru opatřeného chladičem Zymark, typ STEM RS2050, obsahujícího 25 jamek vedle sebe, kdy každá je opatřena 50ml skleněnou zkumavkou. Do první zkumavky se postupně přidá 5 ml dioxanu, 16 mg (0,15 mmol) uhličitanu sodného, 23 mg (0,15 mmol) jodidu sodného a 49 mg (0,3 mmol) methylchinolin-6-ylaminu (Příklad 18-1). Reakční médium se v argonové atmosféře zahřívá k varu 24 hodin. Po ochlazení se obsah zkumavky odpaří za sníženého tlaku, převede se do 5 ml vody a 5 ml ethylacetátu a filtruje se. Organická fáze se oddělí usazením, suší se a odpaří se za sníženého tlaku. Získaný surový produkt se čistí pomocí LC/MS za použití silikagelové kolony 3,5 μ M Waters Xterra C18 o průměru 3 mm a délce 50 mm, za eluce lineárním gradientem, který na začátku ($t_0 = 0$ min) obsahuje vodu obsahující 0,05 % trifluoroctové kyseliny a na konci ($t_f = 4$ min) acetonitril obsahující 0,05 % trifluoroctové kyseliny. Po čištění se získá 58 mg trifluoracetátu N6-[(6-(methylchinolin-6-ylamino)-4-methylthiotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diaminu, který má následující vlastnosti:

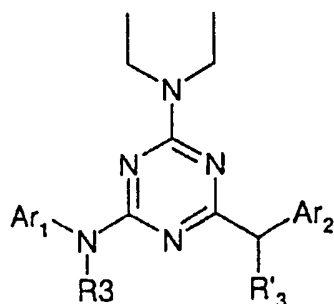
- hmotové spektrum (DAD-TIC) = 454 (M^+)
- retenční čas = 2,51 min (za podmínek popsaných výše pro čištění).

Sloučeniny z příkladů 18-1 až 18-3 se připraví pomocí postupu popsaného výše za použití reaktoru Zymark STEM RS2050. Slouče-

nina z příkladu 17-1 se může také získat pomocí postupu popsaného výše. Sloučeniny z příkladů 18-2 až 18-13 se izolují ve formě báze. Struktury, různé použité podmínky a vlastnosti sloučenin z příkladů 18-1 až 18-3 jsou shrnuty v tabulce výsledků.

Příklad 19

Paralelní syntéza asymetricky substituovaných derivátů 2-methyl-N6-(6-amino-4-diethylaminotriazin-2-yl)chinolin-4,6-diaminu



Ar₁ je jiná, než Ar₂

Příprava N6-(6-amino-4-diethylaminotriazin-2-yl)chinaldin-4,6-diaminu

3,91 g (22,5 mmol) 4,6-diaminochinaldinu a 2,4 g (22,5 mmol) se v 1litrové tříhrdlé baňce postupně přidá k roztoku 5 g (22,5 mmol) komerčního 2,6-dichlor-4-diethylaminotriazinu v 300 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se zahřívá 20 hodin k varu. Po odpaření tetrahydrofuranu se zbytek převede do 400 ml směsi vody a dichlormethanu (50/50 objemově). Organická fáze se oddělí usazením, suší se nad síranem sodným a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. Získá se 7,4 g (92 %) N6-(6-amino-4-diethylaminotriazin-2-yl)chinaldin-4,6-diaminu ve formě žluté, pevné látky, která má následující charakteristiky:

- teplota tání = 120 °C

- ¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm): 1,14 (mt: 6H); 2,42 (s: 3H); 3,50 až 3,70 (mt: 4H); 6,47 (s a nerozlišený komplex: 3H celkem); 7,54 (široký d, J = 9 Hz: 1H); 7,67 (dd, J = 9 a 2 Hz: 1H); 8,27 (nerozlišený komplex: 1H); 10,09 (nerozlišený komplex: 1H).

Paralelní syntéza N6-[(6-(pyrid-4-ylamino)-4-diethylaminotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diaminu (Příklad 19-2)

50 mg (0,13 mmol) N6-(6-amino-4-diethylaminotriazin-2-yl)chinaldin-4,6-diaminu se umístí do vyhřívaného magnetického reaktoru opatřeného chladičem Zymark, typ STEM RS2050, obsahujícího 25 jamek, kdy každá jamka je opatřena 50ml skleněnou zkumavkou. Do první zkumavky se postupně přidá 5 ml dimethylformamidu, 19 mg (0,14 mmol) uhličitanu draselného, 21 mg (0,14 mmol) jodidu sodného, 13 mg (0,14 mmol) pyridin-4-ylaminu (Příklad 19-2). Reakční médium se pod argonem zahřívá 16 hodin na 120 °C. Po ochlazení se obsah zkumavky odpaří za sníženého tlaku, převede se do 5 ml vody, filtruje se a promyje se diethyletherem. Získaný surový produkt se čistí pomocí LC/MS za použití silikagelové kolony 3,5 μM Waters Xterra C18 o průměru 3 mm a délce 50 mm, za eluce lineárním gradientem směsi na počátku (t₀ = 0 min) obsahující vodu s 0,05 % trifluoroctové kyseliny a na konci (t_f = 4 min) acetonitril s 0,05 % trifluoroctové kyseliny. Po čištění se získá 44 mg N6-[(6-(pyridin-4-ylamino)-4-diethylaminotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diaminu, který má následující vlastnosti:

- hmotové spektrum (DAD-TIC) = 415 (M⁺)

- retenční čas = 0,82 min (za podmínek popsanych výše pro čištění).

Sloučeniny z příkladů 19-1 až 19-2 se připraví podle postupu popsaného výše za použití reaktoru Zymark STEM RS2050. Sloučenina z příkladů 19-1 se izoluje ve formě hydrochloridu po čištění pomocí LC/MS převedením do 1M roztoku chlorovodíku v diethyletheru. Struktury, různé použité reakční podmínky a vlastnosti sloučenin z příkladů 19-1 a 19-2 jsou shrnuty v tabulce výsledků.

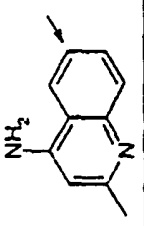
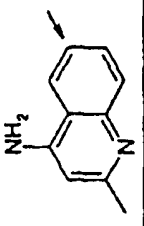
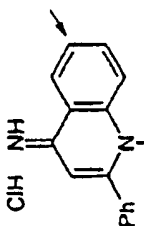
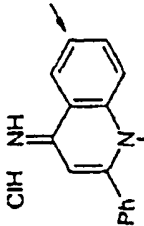
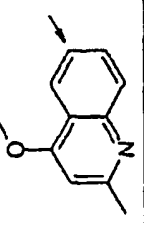
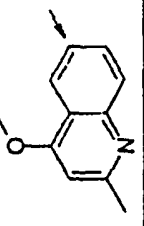
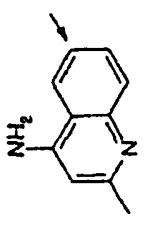
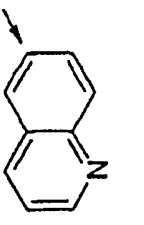
Příklad 20

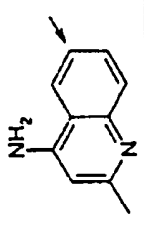
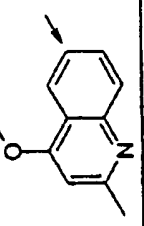
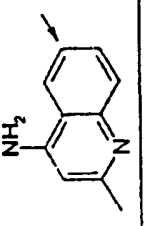
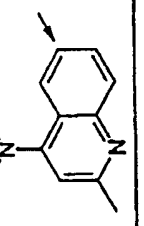
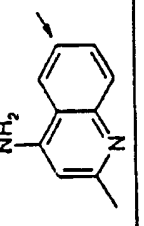
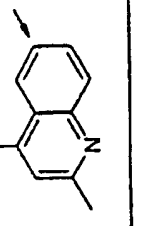
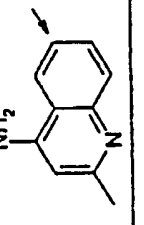
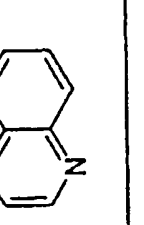
G-kvadruplet, antitelomeráza a cytotoxická aktivita různých sloučenin uvedených v příkladech se určí podle postupů popsaných výše.

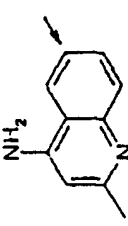
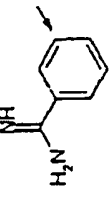
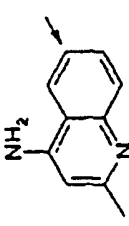
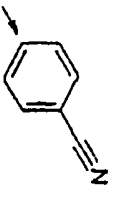
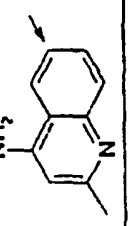
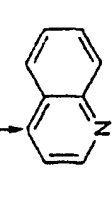
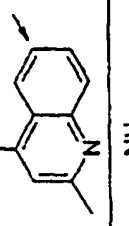
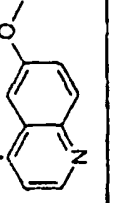
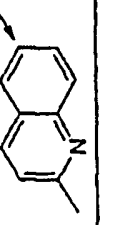
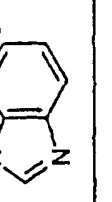
PŘÍKLAD	FLUORESCENCE	TRAP	Cytotox. A549
	T _m (°C)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
1	-	0,25	0,59/1,9*
2	48°	0,056	4,7
3	52°	0,22	-
4	48°	0,51	3,1
5	57°	0,13	0,56/1,8*
6	44°	0,3	1,9
7	55°	0,89	4,9
8	-	0,051	9,1
9	-	0,74	0,53
10	-	0,24	3,6
11	57°	3	5,14
12	70°	0,041	0,44/1,1*
13	-	0,72	-
14	-	1,4/4,9*	6,5
15	53°	0,49	8,7
16	52°	2/4,5*	5,8

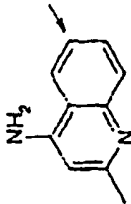
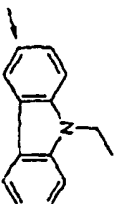
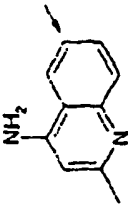
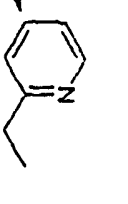
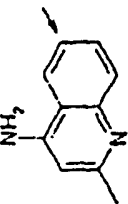
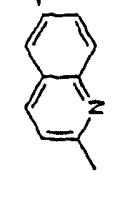
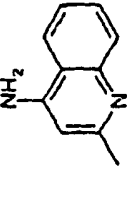
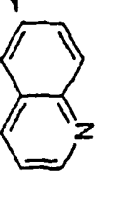
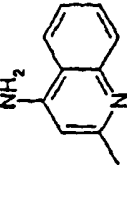
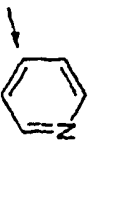
PŘÍKLAD	FLUORESCENCE	TRAP	Cytotox. A549
	T _m (°C)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
17-1	57	0,049	1,6
17-2	-	0,95	6,1
17-3	6	3,9	3,2
18-1	47	3,5	-
18-2	49	2,3	-
18-3	57	0,34	10
18-5	47	3,4	-
18-6	50	2,6	10
18-7	51	3,3	8
18-8	49	3,4	-
18-9	51	3,4	9,5
18-10	49	3,3	10
18-11	48	3,3	1,3
18-12	-	2,8	-
18-13	-	3,4	-
19-1	58	1,0	1,5
19-2	53	2,5	-

*: výsledky dvou nezávislých pokusů

Příklad	Struktury				Reakční podmínky		Vlastnosti			
	A	Ar ₁	R ₃	Ar ₂	R ₃	Rozp.	Zahřívání	Počet, mmol aminu	Hmotn. M [*]	Retenční čas
17-1	SMe		H		II	toluen	24 h/110°	0,5	469	2,95 min
17-2	SMe		H		H	toluen	48 h/110°	0,75	621	2,21 min
17-3	SMe		H		H	toluen	24 h/100°	0,5	499	3,02 min
18-1	SMe		H		Me	dioxan	24 h/100°	0,3	454	2,51 min

Příklad	Struktury				Reakční podmínky				Vlastnosti	
	A	Ar ₁	R ₂	Ar ₂	R ₃	Rozp.	Zahřívání	Počet mmol aminu	Hmotn. M ^o	Retenční čas
18-2	SMe		H		H	dioxan	18 h./100°	0,3	484	2,91 min
18-3	SMe		H		H	dioxan	24 h./100°	0,3	497	3,07 min
18-4	SMe		H		H	dioxan	24 h./100°	0,3	468	3,02 min
18-5	SMe		H		H	dioxan	48 h./100°	0,3	440	3,20 min

Příklad	Struktury					Reakční podmínky			Vlastnosti	
	A	Ar ₁	R ₃	Ar ₂	R ₃	Rozp. i	Zahřívání	Počet mmol aminu	Hmotn. M ^o	Retenční čas
18-6	SMe		H		H	dioxan	48 h./100°	0,3	431	2,85 min
18-7	SMe		H		H	DMF	96 h./100°	0,6	414	3,60 min
18-8	SMe		H		H	dioxan	48 h./100°	0,3	440	2,94 min
18-9	SMe		H		H	dioxan	72 h./100°	0,45	470	3,05 min
18-10	SMe		H		H	dioxan	72 h./100°	0,45	429	2,84 min

Příklad	Struktury					Reakční podmínky			Vlastnosti	
	A	Ar ₁	R ₃	Ar ₂	R ₃	Rozp.	Zahřívání	Počet mmol aminu	Hmotn. M [*]	Retenční čas
18-11	SMe		H		H	dioxan	24 h./100°	0,15	506	4,06 min
18-12	SMe		H		H	dioxan	48 h./100°	0,3	418	2,85 min
18-13	SMe		H		H	dioxan	72 h./100°	0,45	454	2,94 min
19-1	N(Et) ₂		H		H	DMF	16 h./120°	0,21	465	1,03 min
19-2	N(Et) ₂		H		H	DMF	16 h./120°	0,14	415	0,82 min

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny, které váží G-kvadruplexovou strukturu telomerů,
obecného vzorce

aromatický kruh obsahující dusík - NR_3 - distribuční činidlo -
- NR'_3 - aromatický kruh

kde

- aromatický kruh obsahující dusík je:

- ◊ chinolin popřípadě substituovaný nejméně

- jednou skupinou $\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$, kde Ra a Rb, které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo

- jednou alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku s krátkým řetězcem nebo

- ◊ chinolin obsahující atom dusíku v kvarterní formě nebo

- ◊ benzamidin nebo

- ◊ pyridin

- aromatický kruh je

- ◊ chinolin popřípadě substituovaný nejméně

- jednou skupinou $\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$, kde Ra a Rb, které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku s krátkým řetězcem nebo

- jednu alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku s krátkým řetězcem nebo
- ◊ chinolin obsahující atom dusíku v kvarterní formě nebo
- ◊ benzamidin nebo
- ◊ pyridin nebo
- ◊ fenylový kruh popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou, karbonylaminoskupinou popřípadě substituovanou jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, guanylovou skupinou, alkylthioskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, alkylaminoskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, alkylenaminoskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenaminoskupinou obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo
- ◊ mono- nebo bi- nebo tricyklický heterocyklický kruh obsahující 0 až 2 heteroatomy na kruh pod podmínkou, že nejméně jeden heteroatom je přítomen v nejméně jednom kruhu popřípadě substituovaném jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenovými skupinami obsahující 2 až 4 atomy uhlíku,
- R_3 a R'_3 , které jsou stejné nebo různé, jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

• distribučním činidlem je:

◊ triazinová skupina popřípadě substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, thio-skupinou, oxyskupinou nebo aminoskupinou, které jsou samotné popřípadě substituované jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku s krátkým řetězcem nebo atomem halogenu nebo

◊ karbonylová skupina nebo

◊ skupina $C(=NH)-NH-C(=NH)$ nebo

◊ alkyldiyllová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku nebo

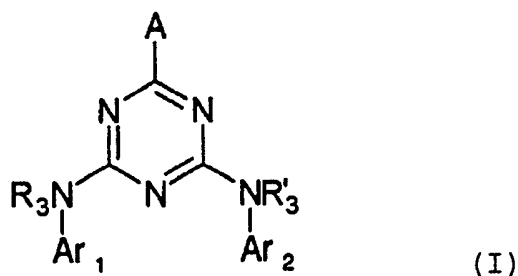
◊ diazinová skupina popřípadě substituovaná stejnými skupinami, jako triazinová skupina

nebo jejich soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde distribuční činidlo je vybráno z triazinové skupiny nebo diazinové skupiny.

3. Sloučeniny podle nároku 2, kde diazinovými skupinami jsou pyrimidiny.

4. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I:



kde:

- A je

- aminoskupina vzorce NR_1R_2 , kde R_1 a R_2 , které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo
- skupina OR_1 nebo SR_1 , kde R_1 má stejný význam, jako je uvedeno výše nebo
- alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo tri-fluormethylová skupina nebo
- atom vodíku nebo
- atom halogenu vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu
- R_3 and R'_3 , které jsou stejné nebo různé, jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
- Ar_1 a Ar_2 , které jsou stejné nebo různé, jsou

1. pokud Ar_1 a Ar_2 jsou stejné:

- chinolinová skupina popřípadě substituovaná nejméně
 - jednou skupinou $N(Ra)(Rb)$, kde Ra a Rb , které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo
 - jednou krátkou alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo
- chinolin obsahující atom dusíku v kvarterní formě nebo
- benzamidin nebo

- pyridin vázaný v poloze 4 nebo kondenzovaný s arylovou nebo heteroarylovou skupinou popřípadě substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

2. pokud Ar_1 a Ar_2 jsou různé

- Ar_1 a Ar_2 každá představují jednu z možností uvedených pro Ar_1 a Ar_2 výše nebo
- Ar_1 je jedna z možností uvedených výše a Ar_2 je

* fenylový kruh popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou, karbonylaminoskupinou popřípadě substituovanou jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, guanylovou skupinou, alkylthioskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, alkylaminoskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, alkylenaminoskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenaminoskupinou obsahující 2 až 4 atomy uhlíku

* mono- nebo bi- nebo tricyklický heterocyklický kruh obsahující 0 až 2 heteroatomy na kruh pod podmínkou, že nejméně jeden heteroatom je přítomen v nejméně jednom kruhu popřípadě substituovaném jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenovými skupinami obsahujícími 2 až 4 atomy uhlíku

nebo jedna z jejich solí.

5. Sloučeniny podle nároku 3, kde Ar_1 a Ar_2 jsou skupina vybraná z následujících skupin: 4-amino- nebo 4-methylamino- nebo 4-dimethylamino-chinolylová skupina nebo -chinoliniová skupina, ve které chinoliniový kruh je popřípadě substituovaný methylovou skupinou.

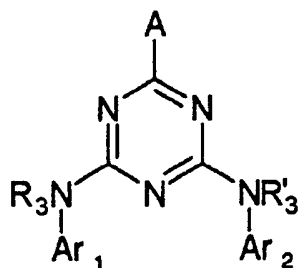
6. Sloučeniny podle nároku 1, kde A je vybraná ze skupiny, kterou tvoří methylthioskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, ve kterých alkylové skupiny obsahují 1 až 4 atomy uhlíku.

7. Sloučeniny podle nároku 2, kde A je methylthioskupina.

8. Sloučenina podle nároku 1, která má inhibiční aktivitu vůči telomeráze.

9. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků, která má protirakovinnou aktivitu.

10. Nové sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde:

- A je

• aminoskupina vzorce NR_1R_2 , kde R_1 a R_2 , které jsou stejné nebo různé, jsou přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo

- skupina OR_1 nebo SR_1 , kde R_1 je atom vodíku nebo má stejný význam, jako je uvedeno výše nebo
- alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo tri-fluormethylová skupina nebo
- atom vodíku nebo
- atom halogenu vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu
- R_3 and R'_3 , které jsou stejné nebo různé, jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
- Ar_1 a Ar_2 , které jsou stejné nebo různé, jsou

1. pokud Ar_1 a Ar_2 jsou stejné:

- chinolinová skupina popřípadě substituovaná nejméně
 - jednou skupinou $N(Ra)(Rb)$, kde Ra a Rb , které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo
 - jednou krátkou alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo
- chinolin obsahující atom dusíku v kvarterní formě
- benzamidin kromě případu, kdy A je diethylamin, atom vodíku nebo aminoskupina, nebo
- pyridin vázaný v poloze 4 nebo kondenzovaný s arylovou nebo heteroarylovou skupinou popřípadě substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

2. pokud Ar_1 a Ar_2 jsou různé

- Ar_1 a Ar_2 každá představují jednu z možností uvedených pro Ar_1 a Ar_2 výše nebo
- Ar_1 je jedna z možností uvedených výše a Ar_2 je

* fenylový kruh popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou, karbonylaminoskupinou popřípadě substituovanou jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, guanylovou skupinou, alkylthioskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, alkylamino skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylamino skupinou obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, alkylenamino skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenamino skupinou obsahující 2 až 4 atomy uhlíku

* mono- nebo bi- nebo tricyklický heterocyklický kruh obsahující 0 až 2 heteroatomy na kruh pod podmínkou, že nejméně jeden heteroatom je přítomen v nejméně jednom kruhu popřípadě substituovaném jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenovými skupinami obsahujícími 2 až 4 atomy uhlíku

nebo jedna z jejich solí, kromě dihydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldinylo)amino]triazinu a dihydrochloridu 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)triazinu.

11. Sloučenina podle nároku 10, kde pokud Ar_1 a Ar_2 jsou stejné, jsou Ar_1 a Ar_2 skupina vybraná z následujících skupin: 4-amino- nebo 4-methylamino- nebo 4-dimethylamino-chinolylová skupina nebo -chinoliniová skupina, kde chinoliniový kruh je popřípadě substituovaný methylovou skupinou.

12. Sloučeniny podle nároku 10, kde R_1 a R_2 jsou atom vodíku.

13. Sloučeniny podle nároku 10, kde A je methylthioskupina.

14. Sloučeniny podle nároku 10, kde pokud Ar_1 a Ar_2 jsou různé:

1) Ar_1 je:

- chinolinová skupina substituovaná nejméně

- jednou skupinou $N(Ra)(Rb)$, kde Ra a Rb, které jsou stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo

- jednou krátkou alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo

- chinolinová skupina obsahující atom dusíku v kvarterní formě nebo

- benzamidinová skupina kromě případu, kdy A je diethylamin, atom vodíku nebo aminoskupina nebo

- pyridinová skupina vázaná v poloze 4 nebo kondenzovaná s arylovou skupinou nebo heteroarylovou skupinou

2) Ar_2 je

- * kruh definovaný výše, ale jiný, nebo

- * fenylový kruh popřípadě substituovaný atomem halogenu, methoxyskupinou, kyanoskupinou, karbonylaminoskupinou,

guanylovou skupinou, methylthioskupinou, aminoskupinou, methylaminoskupinou, dimethylaminoskupinou, morfolinovou skupinou, alkylenaminoskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenaminoskupinou obsahující 2 až 4 atomy uhlíku

- * chinolinový, benzimidazolový, indolový, benzothiofenový, benzofuranový, benzothiazolový, benzoxazolový, karbazolový, chinazolinový nebo chinoxalinový kruh popřípadě substituovaný jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenovými skupinami obsahující 2 až 4 atomy uhlíku

nebo jedna z jejich solí kromě dihydrochloridu 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldinylo)amino]triazinu a dihydrochloridu 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)triazinu.

15. Sloučeniny podle nároku 10 vybrané ze skupiny, kterou tvoří:

- dichlorid 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu
- dichlorid 2-amino-bis-4,6-[(1'-ethyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu
- dichlorid 2-dimethylamino-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu
- trihydrochlorid 2-methylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-chinaldinylo)amino]triazinu
- dichlorid 2-amino-bis-4,6-[(1'-methyl-6'-chinolinio)amino]triazinu
- dichlorid trihydrochlorid 2-methylamino-bis-4,6-[(4'-methylamino-6'-chinaldinylo)amino]triazinu

- dichlorid hydrochlorid 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-methyl-2'-akridinio)amino]triazinu
- dichlorid 2-methylthio-bis-4,6-[(1'-methyl-4'-amino-6'-chinaldinio)amino]triazinu
- dihydrochlorid dihydrát 2-chlor-bis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu
- hydrát 2-methylthio-bis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu
- dihydrochlorid N,N'-(4-amino-6-chinaldinylnyl)močoviny
- dijodid N¹,N⁵-bis(7-chloro-1-methyl-4-chinolinio)pentan-1,5-diaminu
- pentahydrát trihydrochlorid bis-2,4-[(4'-amino-6'-chinaldinylnyl)amino]pyrimidinu
- dihydrát trihydrochlorid 1,5-(4'-amino-6'-chinaldinylnyl)biguanidu
- 6-[4-(4-amino-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-methylchinolin-4-ol
- N6-[4-(4-dimethylamino-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-methylchinolin-4,6-diamin
- N6-[4-(4-amino-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-methylchinolin-4,6-diamin
- N6-[4-(4-methoxy-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-4-methoxy-2-methylchinolin-6-amin
- N6-[(6-(4-aminochinaldin-6-ylamino)-4-methylthiotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diamin
- N6-[(6-(4-dimethylaminochinaldin-6-ylamino)-4-methylthiotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diamin

- N6-[(6-(chinolyl-6-ylamino)-4-diethylaminotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diamin.

16. Sloučenina podle nároku 15 vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

- hydrát 2-methylthio-bis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu

- dihydrochlorid dihydrát 2-chlor-bis-4,6-[(4'-dimethylamino-6'-chinaldinylnyl)amino]triazinu

- 6-[4-(4-amino-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-methylchinolin-4-ol

- N6-[4-(4-dimethylamino-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-methylchinolin-4,6-diamin

- N6-[4-(4-amino-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-methylchinolin-4,6-diamin

- N6-[4-(4-methoxy-2-methylchinolin-6-ylamino)-6-methylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-4-methoxy-2-methylchinolin-6-amin

- N6-[(6-(4-aminochinaldin-6-ylamino)-4-methylthiotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diamin

- N6-[(6-(4-dimethylaminochinaldin-6-ylamino)-4-methylthiotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diamin

- N6-[(6-(chinolyl-6-ylamino)-4-diethylaminotriazin-2-yl]chinaldin-4,6-diamin.

17. Použití sloučeniny podle nároku 10 jako léčiva pro humánní použití.

18. Léčebná kombinace, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a další protirakovinnou sloučeninu.

19. Kombinace podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že protirakovinná sloučenina je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylační činidla, deriváty platiny, antibiotická činidla, antimikrotubulační činidla, antracykliny, topoisomerázy skupiny I a II, fluorpyrimidiny, analoga cytidinu, analoga adenosinu, různé enzymy a sloučeniny, jako je L-asparagináza, hydroxymočovina, trans-retinová kyselina, suramin, irinotecan, topotecan, dexrazoxan, amifostin, herceptin a také estrogení a androgení hormony, antivaskulární činidla.

20. Terapeutická kombinace, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje sloučeninu podle nároku 1 a ozařování.

21. Kombinace podle kteréhokoli z nároků 18 až 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že každá sloučenina nebo léčba se podává současně, odděleně nebo následně.