

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu :

276 981

(21) Číslo přihlášky : 5412-86

(22) Přihlášeno : 16.07.86

(30) Prioritní data :

(40) Zveřejněno : 12.03.91

(47) Uděleno : 30.09.92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 18.11.92

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 D 207/34

A 61 K 31/40

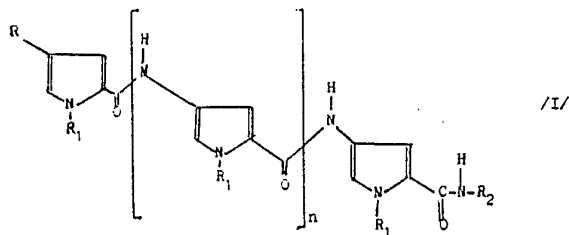
(73) Majitel patentu : FARMITALIA CARLO ERBA s.p. A., Milan, IT

(72) Původce vynálezu : Arcamone Federico, Nerviano, IT;
Mongelli Nicola, Milan, IT;
Penco Sergio, Milan, IT

(54) Název vynálezu : Poly-4-aminopyrrol-2-karboxamidové deriváty a způsob jejich přípravy

(57) Anotace :

Řešení se týká poly-4-aminopyrrol-2-karboxamidových derivátů obecného vzorce I, kde n je nula nebo celé číslo od 1 do 4, R znamená $-NHR_3$, kde R_3 je $-CON/NO/R_4$, kde R_4 je C_1-C_4 alkyl, buď nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem, nebo R_3 značí $-CO/CH_2/m-R_5$ je halogen, oxiranyl, methyl-oxiranyl nebo aziridinyl a m je nula, 1 nebo 2, nebo R znamená $-NR_6R_7$, kde R_6 a R_7 jsou stejné a každý znamená C_2-C_4 alkyl 2-substituovaný halogenem, každá ze skupin R_1 značí nezávisle na sobě vodík nebo C_1-C_4 alkyl, R_2 je C_1-C_6 alkylskupina zakončená bazickou částí, s tou výhradou, že když n je 1, neznámá R_2 skupinu $-CH_2-CH_2-C(=NH)/-NH_2/$, a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Do rozsahu jsou zahrnuty také farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny uvedeného obecného vzorce a způsob jejich výroby. Sloučeniny mohou být použity jako antivirové a protinádorové prostředky.



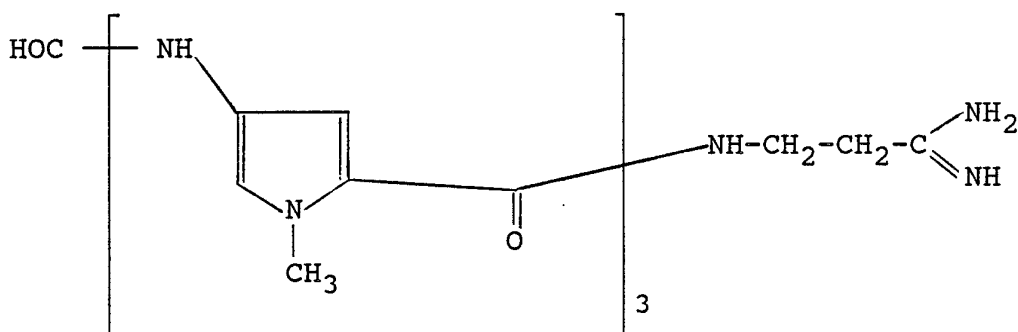
Poly-4-aminopyrrol-2-karboxamidové deriváty a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká poly-4-aminopyrrol-2-karboxamidových derivátů, způsobu jejich přípravy a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

Dosavadní stav techniky

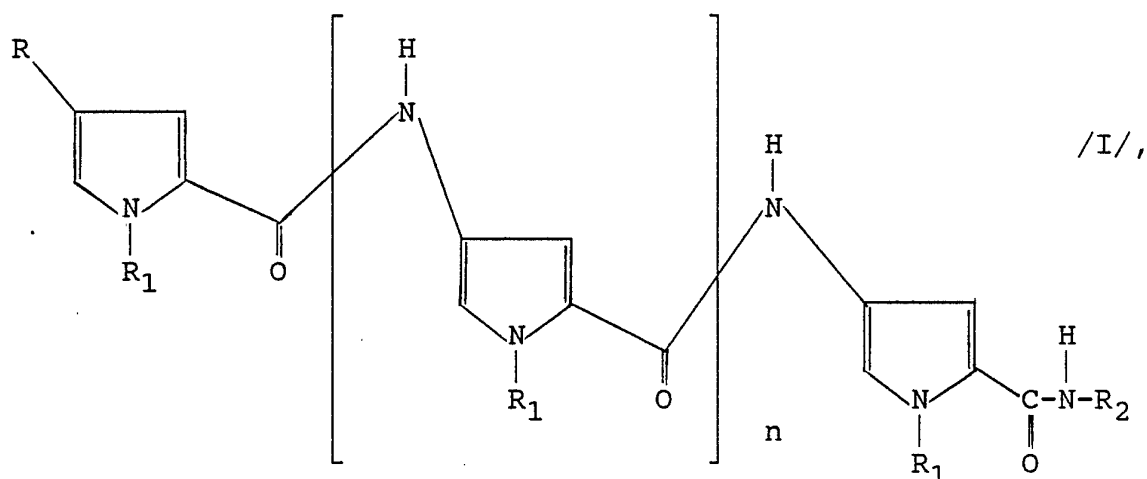
Distamycin A je dobře známá sloučenina vzorce



Jako literaturu, týkající se distamycinu A, lze uvést například Nature 203, 1064 /1964/.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje deriváty distamycinu A následujícího obecného vzorce I



kde

n je nula nebo celé číslo od 1 do 4,

R je a/ $-NHR_3$, kde R_3 je a' / $-CON/NO/R_4$, kde R_4 je buď nesubstituovaný nebo halogenem substituovaný alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

b'/ $-\text{CO}/\text{CH}_2/\text{m}-\text{R}_5$ kde je halogen, oxiranyl, methyloxiranyl, aziridinyl a m je nula, 1 nebo 2,
 b/ $-\text{NR}_6\text{R}_7$, kde R_6 a R_7 mají stejný význam a každý z nich značí 2-halogensubstituovaný alkyl se 2 až 4 atomy uhlíku,
 každá ze skupin R_1 značí nezávisle na sobě vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R_2 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku zakončený bazickou skupinou s výhradou, že když n je 1, R_2 neznamená $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$.

Vynález zahrnuje také farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny vzorce I, s přihlédnutím ke shora uvedeným výhradám, jakož i všechny možné isomery spadající pod obecný vzorec I buď jednotlivě nebo ve směsi.

Ve shora uvedeném vzorci I jsou výhodné následující významy jednotlivých substituentů:

Když R_4 značí nesubstituovaný alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, je výhodný methyl a ethyl, zejména methyl.

Když R_4 značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaný halogenem, je výhodným halogenem chlor nebo brom. V tom případě jsou výhodnými významy substituentu R_4 chlorethyl a fluorethyl. Výhodnými významy pro n je nula, 1 a 2.

Když R_5 značí halogen, je jím s výhodou chlor nebo brom.

R_5 s výhodou znamená oxiranyl  a 1-aziridinyl .

Výhodným významem pro m je nula nebo 2.

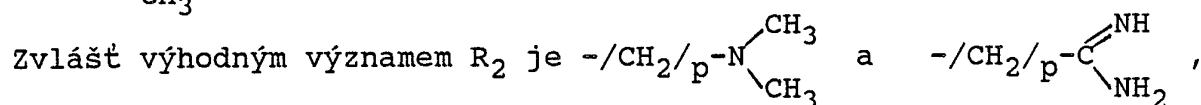
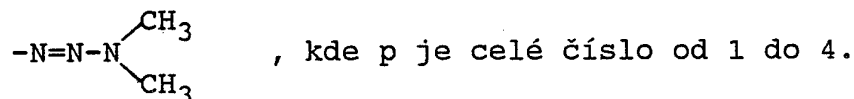
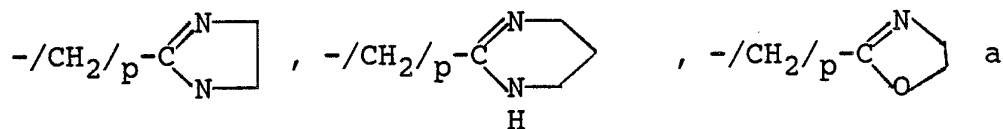
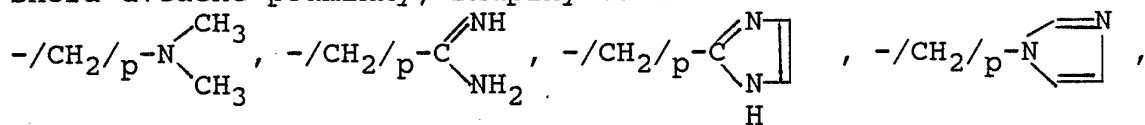
Alkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem v poloze 2- je výhodně 2-chlorethyl.

Každá skupina R_1 značí výhodně nezávisle na sobě alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methyl a nejvýhodnější znamenají všechny skupiny R_1 methyl.

Značí-li R_2 alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku zakončenou bazickou skupinou, pak je takovým alkylem přednostně alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména ethyl nebo n-propyl a bazickou skupinou je například aminoskupina, mono- nebo di- C_1 - C_6 alkylaminoskupina, např. dialkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, amidinoskupina, skupina $-\text{N}=\text{N}-\text{N}-/\text{CH}_3/2$, nebo zbytek heterocyklického kruhu obsahujícího dusík, zvoleného ze souboru zahrnujícího imidazolyl, imidazoliny, tetrahydropyrimidinyl a oxazolidinyl. Tyto konkrétní heterocykly je třeba pokládat za výhodné vždy, když je v tomto popise zmínka o heterocyklickém kruhu obsahujícím dusík.

Výhodnými alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku zakončenými bazickou skupinou ve významu substituentu R_2 jsou, s výhradou

shora uvedené podmínky, skupiny vzorců



přičemž p je celé číslo od 1 do 4, zejména 2 nebo 3.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, a to buď s anorganickými kyselinami, jako například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, dusičnou a sírovou, nebo s organickými kyselinami, jako například s kyselinou octovou, trifluoroctovou, citronovou, vinnou, maleinovou, fumarovou, methansulfonovou a ethansulfonovou.

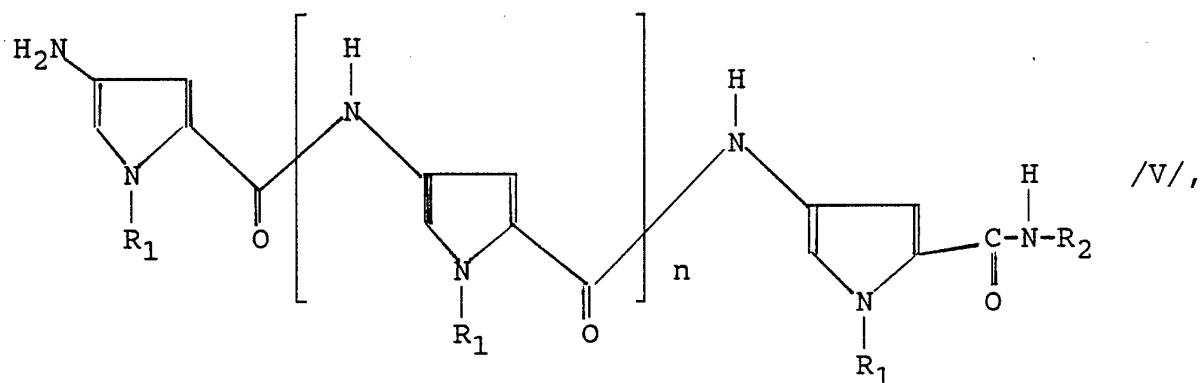
Solemi sloučenin vzorce I s kyselinami mohou být např. soli sloučenin vzorce I, kde R_2 je alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, zakončená bazickou skupinou, s kyselinou, např. s některou ze shora uvedených kyselin.

Specifickými příklady výhodných sloučenin vzorce I jsou:

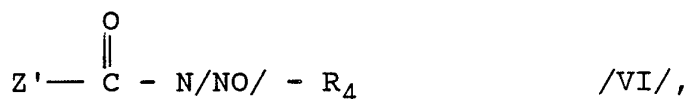
β -N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidin,
 β -[N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-(2-chlorethyl)-3-nitrosoureido/-pyrrol-2-karboxamido/-pyrrol-2-karboxamido]propionamidin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl/-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/-pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/-propyldimethylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl/-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/distamycin A,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl/-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/distamycin A,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl/-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/-

pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyrrol-
 2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldi-
 methylamin,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyrrol-2-karboxamido/
 distamycin A,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/oxirankarbox-
 amido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxa-
 mido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/2-chlorethylkarboxamido/pyrrol-2-kar-
 boxamido/distamycin A-hydrochlorid,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyloxirankarboxamido/
 pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/-
 propyldimethylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/1-/aziridin/karboxamido/-
 pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/-
 propyldimethylamin,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/1-/aziridin/karboxamido/pyrrol-2-kar-
 boxamido/distamycin A,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/1-/aziridin/-
 karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-
 karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2-chlorethylamino//pyrrol-2-
 karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2-chlorethylamino//pyrrol-2-
 karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldime-
 thylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2-chlorethylamino/
 /pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/-
 propyldimethylamin,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/N,N-bis/2-chlorethylamino//pyrrol-2-
 karboxamido/distamycin A,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2-
 chlorethylamino/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-
 2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin a jejich
 farmaceuticky přijatelné soli, zejména hydrochloridy.

Předmětem vynálezu je také způsob přípravy sloučeniny vzorce
 I, který spočívá v tom, že se nechá reagovat
 /A/ sloučenina vzorce V

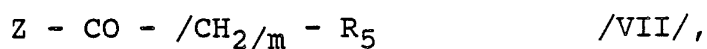


kde n , R_1 a R_2 mají shora uvedený význam,
 se sloučeninou obecného vzorce VI



kde R_4 má shora uvedený význam a Z' je odštěpující se skupina, čímž se získá sloučenina vzorce I, kde R značí skupinu $-\text{NHR}_3$ a R_3 je $-\text{CON/NO/R}_4$, kde R_4 má shora uvedený význam, nebo

/B/ se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V, kde R_1 , R_2 a n mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VII

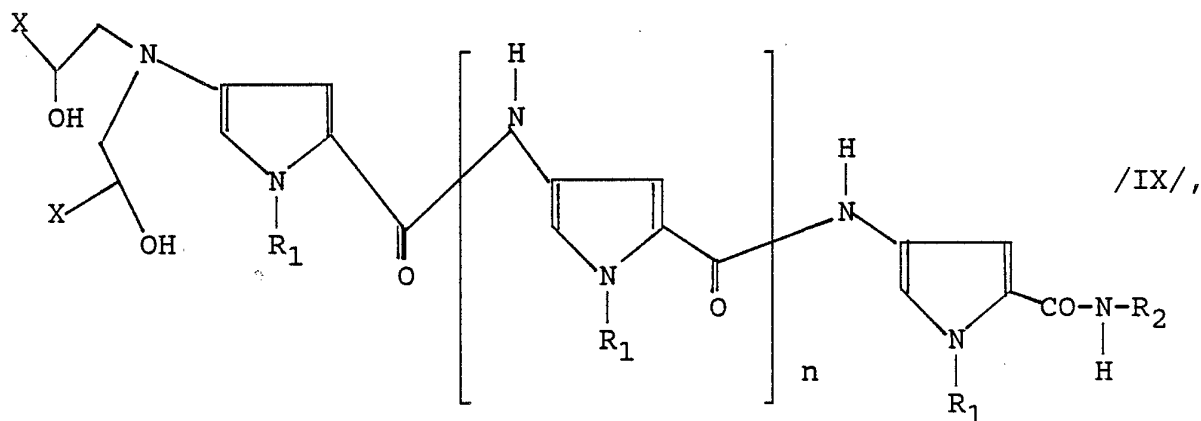


kde R_5 , m a Z mají shora uvedený význam, čímž se získá sloučenina vzorce I, kde R značí skupinu $-\text{NHR}_3$ a R_3 je $-\text{CO/CH}_2\text{/}_m\text{R}_5$,

kde m a R_5 mají shora uvedený význam, nebo
/C/ se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V, kde R_1 , R_2 a n mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VIII



kde X může být vodík nebo alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, čímž se získá sloučenina obecného vzorce IX



kde R_1 , R_2 a n mají shora uvedený význam a každý ze substituentů X má význam odpovídající významu symbolu X ve sloučenině obecného vzorce VIII, a sloučenina obecného vzorce IX se halogenuje, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, kde R je $-\text{NR}_6\text{R}_7$, kde R_6 a R_7 mají shora uvedený význam, a je-li to žádoucí, R_2 se modifi-

kuje ve sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce I, s výhradou nebo bez výhrady shora uvedených podmínek, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I s odlišným významem substituentu R_2 , a/nebo, je-li to žádoucí, převede se sloučenina obecného vzorce I na sůl, a/nebo, je-li to žádoucí, rozdělí se směs isomerů obecného vzorce I na jednotlivé isomery.

Odštěpující se skupina Z ve sloučenině obecného vzorce VII může být například atom halogenu, jako chlor nebo brom, nebo imidazolyl nebo fenoxyskupina.

Odštěpující se skupina Z' ve sloučenině obecného vzorce VI může být například azidoskupina nebo trichlorfenoxý nebo sukcinimido-N-oxyskupina.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce V a sloučeninou obecného vzorce VI se provádí s výhodou v přítomnosti rozpouštědla a s výhodou za použití sloučeniny obecného vzorce VI, např. v rozmezí přibližně od 1,1 do 2 mol sloučeniny obecného vzorce VI na 1 mol sloučeniny obecného vzorce V. Rozpouštědlem je s výhodou inertní organické rozpouštědlo zvolené ze skupiny zahrnující např. dialkylsulfoxidy, jako dimethylsulfoxid, dialkylamidy alifatických kyselin, jako dimethylformamid nebo dimethylacetamid, triamid kyseliny fosforečné neboli hexamethylfosforamid, nebo například dioxan, dimethoxyethan. Zvláště výhodným rozpouštědlem je dimethylformamid /DMF/. Reakční teplota se může pohybovat v rozmezí přibližně od -10°C do 25°C , ačkoliv zejména výhodná je teplota 0°C .

Doba potřebná k provedení reakce se může pohybovat v rozmezí přibližně od 0,5 do 6 hodin.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce V a sloučeninou obecného vzorce VII se provádí s výhodou v přítomnosti rozpouštědla a s výhodou za použití přebytku sloučeniny obecného vzorce VII, například v rozmezí od asi 1,1 do asi 2 molárních dílů sloučeniny obecného vzorce VII na 1 molární díl sloučeniny obecného vzorce V. Rozpouštědlem je s výhodou inertní organické rozpouštědlo zvolené ze skupiny zahrnující dialkylsulfoxidy, např. dimethylsulfoxid, dialkylamidy alifatických kyselin, např. dimethylformamid, heterocyklické aminy jako je pyridin, alifatické alkoholy a také voda. Zvláště výhodným rozpouštědlem je DMF.

Reakční teplota se může pohybovat v rozmezí od asi -50°C do asi 50°C . Doba potřebná k provedení reakce se může pohybovat v rozmezí od 0,5 do 24 hodin.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce V a sloučeninou obecného vzorce VIII se provádí s výhodou v přítomnosti rozpouštědla a s výhodou za použití přebytku sloučeniny obecného vzorce VIII, například v rozmezí přibližně od 25 do 50 dílů molárních sloučeniny obecného vzorce VIII na 1 díl molární sloučeniny obecného vzorce V. Rozpouštědlem může být např. voda, alifatický alkohol, např. methanol nebo ethanol, alifatická karboxylová kyselina, jako např. kyselina octová, dialkylamid alifatické kyseliny, např. dimethylformamid, nebo dialkylsulfoxid, např.

dimethylsulfoxid, dioxan nebo dimethoxyethan. Zvláště výhodným rozpouštědlem je methanol.

Reakční teplota se může pohybovat v rozmezí od asi -20°C do asi 25°C .

Doba potřebná k provedení reakce se může pohybovat v rozmezí od asi 2 do asi 48 hodin.

Halogenace sloučeniny obecného vzorce IX se může provádět reakcemi všeobecně známými v organické chemii, například reakcí s halogenačním činidlem jako je např. halogen, např. chlor nebo brom, nebo thionylhalogenid, např. thionylchlorid, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R značí skupinu $-\text{NR}_6\text{R}_7$, kde každý ze substituentů R_6 a R_7 značí alkyl se 2 až 4 atomy uhlíku 2-substituovaný halogenem, např. chlorem nebo bromem.

Modifikace substituentu R_2 ve sloučenině obecného vzorce I, s výhradou nebo bez výhrady shora uvedených podmínek, pro získání sloučeniny obecného vzorce I s jiným významem substituentu R_2 se může provádět známými způsoby. Jako příklady takových modifikací lze uvést např.:

a'/ u substituentu R_2 , který značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku zakončený amidinoskupinou $-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ / přeměnu amidinové skupiny na heterocyklický kruh, kterým může být např. 2-imidazolový kruh $-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{N} \\ \diagup \\ \text{N} \end{smallmatrix}$ / nebo 2-imidazolinový kruh $-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{N} \\ \diagup \\ \text{N} \end{smallmatrix}$ / nebo na karboxyskupinu.

Pokud jde o modifikace uvedené shora pod a'/, může být přeměna amidinové skupiny na 2-imidazolový kruh provedena například reakcí s aminoacetaldehyddimethylacetalem, známým způsobem, kdežto pro přeměnu amidinové skupiny na 2-imidazolinový kruh se může použít ethylendiaminu. Konverze na jiné heterocyklické skupiny se může provést podobným způsobem známými metodami.

Pochopitelně se shora uvedené modifikace substituentu R_2 mohou provádět za nepřítomnosti rušivě působících skupin na zbytku molekuly obecného vzorce I.

Jinak se případné přítomné rušivě působící skupiny musí předběžně chránit a po dokončení modifikace substituentu R_2 uvést do původního stavu obvyklým způsobem.

Převedení sloučeniny obecného vzorce I na sůl se může provést známými způsoby.

Pro případné rozdělení směsi isomerů obecného vzorce I na jednotlivé isomery lze použít obvyklých postupů, jako např. frakční krystalizace a chromatografie.

Sloučeniny obecného vzorce V se mohou získat redukcí odpovídajících nitroderivátů, které jsou známými sloučeninami, nebo se mohou připravit známými způsoby ze známých sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce VI jsou známy a mohou se připravit například podle J. Med. Chem. /1982/, 25, 178-182.

Sloučeniny obecných vzorců VII a VIII jsou známy, nebo se mohou připravit známými způsoby ze známých sloučenin. Zejména například sloučeniny obecného vzorce VII jsou buď komerčně dostupné, nebo se mohou připravit aktivací výchozích karboxyderivátů obvyklou cestou.

Sloučeniny obecného vzorce VIII jsou všeobecně komerčně dostupné produkty.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mohou být použity jako antivirové a protinádorové prostředky.

Vykazují např. výraznou účinnost při zamezování reprodukční aktivity pathogenních virů a chrání tkáňové buňky proti virovým infekcím.

Vykazují např. aktivitu proti DNA virům, jako např. proti virům vyvolávajícím herpes, např. herpes simplex a herpes zoster, Adenovirům, proti retrovirům, jako např. Sarkomovým virům, například kmene Friendové. Tak například herpetické viry, coxsackie a respiratorní syncytiální viry byly testovány v tekutém prostředí takto: série dvojnásobných ředění sloučenin od 200 do 1,5 $\mu\text{g/ml}$ byla rozdělena do dvou jamek po 0,1 ml na jamku v 96 jamkách mikrodesek pro tkáňové kultury.

Suspenze buněk / 2×10^5 buněk/ml/, neinfikované pro kontrolu cytotoxicity, nebo infikované přibližně 5×10^{-3} TCID₅₀ virů/buňka, byly ihned přidány po 0,1 ml/jamka. Po uplynutí 3 až 5 dnů inkubace při 37 °C v CO₂ /5 %/ byly tkáňové kultury vyhodnoceny mikroskopickým pozorováním a byla stanovena maximální tolerovaná dávka /MxTD/ a minimální inhibiční koncentrace /MIC/. MxTD je maximální koncentrace sloučeniny, která dovoluje nárůst monolayerů podobný jako při kontrolním stanovení v hustotě a morfologii. MIC je minimální koncentrace, která určuje snížení cytopatického účinku ve srovnání s infikovanými kontrolními stanoveními.

Sloučeniny byly považovány za účinné, když jejich index účinku, vypočtený jako poměr MxTD/MIC, byl roven nebo větší než 2.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I vykazují také cytostatické vlastnosti vůči nádorovým buňkám, takže mohou být použity například k inhibici růstu různých nádorů, jako například karcinomů, jako karcinomu prsní žlázy, karcinomu plic, karcinomu močového měchýře, karcinomu tlustého střeva, nádorů vaječníků a sliznice děložní. Jinými novotvary, u nichž mohou být sloučeniny podle vynálezu použity, jsou například sarkomy, například sarkomy měkkých tkání a kostí a hematologické malignity, jako je

například leukémie.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat obvyklými cestami, například parenterálně, např. intravenosními injekcemi nebo infuzí, intramuskulárně, subkutánně, povrchovou aplikací nebo orálně.

Dávkování je závislé na stáří, hmotnosti a tělesné kondici pacienta a na způsobu podávání.

Vhodné dávkování při podávání dospělým může např. být v rozmezí od asi 0,1 do asi 100 mg na dávku jedenkrát až čtyřikrát denně.

Jak bylo již uvedeno, obsahují farmaceutické prostředky podle vynálezu sloučeninu obecného vzorce IA jako účinnou látku v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky vhodnými nosiči.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se běžně připravují obvyklými metodami a podávají se ve farmaceuticky vhodné formě.

Tak například roztoky pro intravenózní injekce nebo infuze mohou obsahovat jako nosič například sterilní vodu nebo výhodněji sterilní fyziologický vodný roztok.

Suspenze nebo roztoky pro intramuskulární injekce mohou spolu s účinnou sloučeninou obsahovat farmaceuticky vhodný nosič, například sterilní vodu, olivový olej, ethyloléat, glykoly, například propylenglykol, a popřípadě vhodné množství hydrochloridu lidokainu.

V přípravcích pro povrchovou aplikaci, například v krémech, lotionech nebo pastách pro použití v dermatologii, může být účinná složka smísená s obvyklými olejovitými nebo emulgovatelnými nosiči.

Tuhé orální formy, například tablety a tobolky, mohou spolu s účinnou sloučeninou obsahovat ředidla, například laktózu, dextrózu, sacharózu, celulózu, kukuřičný škrob a bramborový škrob, lubrikanty, například oxid křemičitý, mastek, kyselinu stearovou, stearát hořečnatý nebo stearát vápenatý a/nebo polyethylenglykoly, pojiva, například škroby, arabskou gumu, želatinu, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu, polyvinylpyrrolidon, disagregační činidla, například škrob, kyselinu alginovou, algináty, natriumglykolát škrobu, šumivé směsi, barviva, sladidla, smáčedla, například lecitin, polysorbáty, laurylsulfáty a, obecně řečeno, netoxické a farmakologicky neúčinné látky používané ve farmaceutických prostředcích. Tyto farmaceutické prostředky lze vyrobit známým způsobem, například mísením, granulací, tabletováním, potahováním cukrem nebo postupy pro pvlékání filmem.

Dále uvedená tabulka uvádí biologické údaje některých reprezentativních sloučenin podle tohoto vynálezu, označených mezinárodním kódem, v porovnání s nejbližší a nejvíce studovanou sloučeninou známou ze stavu techniky, distamycinem A : viz například Merck Index, 9th Edition, str. 450 a Nature 203, 1064 /1964/. Sloučeniny uvedené v tabulce byly testovány na cytotoxicitu,

která je vyjádřením protinádorového účinku, na buňkách myší leukémie L 1210.

Buňky byly odvozeny od tumorů in vivo a zavedeny do buněčné kultury. Buňky se používaly až do desáté pasáže. Cytotoxicita se stanovila spočítáním přežívajících buněk po 4 hodinách ošetření a po 48 hodinách růstu v prostředí neobsahujícím testovanou sloučeninu. Procento buněk rostoucích v ošetřených kulturách se porovnává s kontrolou. Hodnoty ID₅₀ /dávky inhibující 50 % buněčného růstu ve srovnání s kontrolou/ se vypočítají z křivek dávky-odezva.

Tabulka

Sloučenina

ID₅₀ //ug/ml/
buňky leukémie L 1210

Distamycin A	180
FCE 25289	0,045
FCE 24813	8,8
FCE 24707	70
FCE 24663	16
FCE 24599	7
FCE 25291	0,008
FCE 24662	0,06
FCE 24603	19
FCE 25550	0,45
FCE 25486	0,036

- FCE 25289: N-deformyl-N-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyrrol-2 - karboxamido/distamycin A-hydrochlorid
- FCE 24813: β-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl/-3-nitroso-ureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pro - pionamidin-hydrochlorid
- FCE 24707: 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-ni - trosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylaminohydrochlorid
- FCE 24663: 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl/-3-nitroso - ureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/-pro - pyldimethylamin-hydrochlorid
- FCE 24599: 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3 - /2-chlorethyl/-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/ pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2 - karboxamido/propyldimethylamin-hydrochlorid
- FCE 25291: N-deformyl-N-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis-/2 - chlorethylamino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karbo - xamido/distamycin A-hydrochlorid
- FCE 24662: N-deformyl-N-/N-methyl-4-/N,N-bis-/2-chlorethylamino// pyrrol-2-karboxamido/distamycin A-hydrochlorid
- FCE 24603: β-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis-/2-chlorethylamino/ /pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionami - din-hydrochlorid
- FCE 25550: 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N, N-bis-/2-chlorethylamino/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol - 2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamidi/pyrrol-2-karboxami - do/propyldimethylamin-hydrochlorid

FCE 25486: β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N, N-bis-/2-chlorethylamino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-imidazol/-hydrochlorid

Vynález se týká také způsobu výroby farmaceutického prostředku popsaného shora, který spočívá ve zpracování účinného množství účinné sloučeniny obecného vzorce I s farmaceuticky vhodným nosičem a/nebo ředidlem.

Dále je předmětem tohoto vynálezu způsob léčení virových infekcí a tumorů pacienta, spočívající v podávání sloučeniny podle vynálezu uvedeným pacientům.

Zkratky DMSO, THF, CDI, DMF, DCC, DCU a ACOH znamenají dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, karbonyldiimidazol, dimethylformamid, dicyklohexylkarbodiimid, dicyklohexylmočovinu a kyselinu octovou.

Následující příklady objasňují, ale neomezují vynález.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

K míchanému vodnému roztoku 2,03 g N,N-dimethylaminopropylaminu ve 40 ml vody a 3,36 g hydrogenuhlčitanu sodného se při teplotě místnosti přidá roztok 4 g chloridu kyseliny N-methyl-4-nitropyrrol-2-karboxylové v 5 ml benzenu. Výsledná směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, nasytí se chloridem sodným a dvakrát extrahuje vždy 50 ml benzenu. Vysušené organické extrakty se odpaří ve vakuu a zbytek se nechá vykristalizovat z petroletheru. Získá se 3,5 g čistého 3-/N-methyl-4-nitropyrrol-2-karboxamido/propyldimethylaminu tvořeného bílými jehličkami, t.t. 118 až 120 °C.

NMR /DMSO-d₆/: δ 1,60 /2H, m/, 2,12 /6H, s/, 3,23 /2H, t/, 3,20 /2H, m/, 3,88 /3H, s/, 7,37 /1H, d/, 8,08 /1H, bd/, 8,35 /1H, bt/

Příklad 2

3,4 g sloučeniny z příkladu 1 se rozpustí ve 40 ml ethanolu a 20 ml zředěné kyseliny chlorovodíkové a redukuje se na paladiovém katalyzátoru /5 % na uhlí/ pod tlakem vodíku 0,34 MPa v Parrově přístroji. Přidá se 20 ml vody a katalyzátor se odfiltruje. Výsledný roztok se odpaří a odparek se rozpustí ve 40 ml vody. Přidají se 4 g hydrogenuhlčitanu sodného a pak roztok 2,8 g chloridu kyseliny N-methyl-4-nitropyrrol-2-karboxylové ve 20 ml benzenu. Výsledná směs se míchá přibližně 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se extrahuje chloroformem. Vysušené organické extrakty se odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití systému chloroform, 95 % ethanol a hydroxid amonný v poměru 75 : 25 : 0,6, čímž se získá 4,7 g 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-nitropyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylaminu ve formě žluté pevné látky o t.t. 178-180 °C.

NMR /CDCl₃/ δ : 1,74 /2H, m/, 2,30 /6H, s/, 2,49 /2H, t/, 3,44 /2H, m/, 3,88 /3H, s/, 3,99 /3H, s/, 6,58 /1H, d/, 7,21 /1H, d/, 7,38 /1H, d/, 7,6 /1H, široký r/, 8,80 /1H, široký s/.

Analogickým postupem lze získat následující sloučeniny:

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-nitropyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin, t. t. 175 °C /rozklad/.

NMR /DMSO-d₆/ δ : 1,63 /2H, m/, 2,22 /6H, s/, 2,38 /2H, t/, 3,16 /2H, dt/, 3,80 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 3,97 /3H, s/, 6,80-7,30 /6H, m/, 7,59 /1H, d/, 8,04 /1H, t/, 8,16 /1H, d/, 9,84 /1H, široký s/, 9,95 /1H, široký s/, 10,26 /1H, široký s/.

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-nitropyrrol-2 - karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2 - karboxamido/propyldimethylamin, t.t. 195 °C /rozklad/.

NMR /DMSO-d₆/ δ : 1,64 /2H, m/, 2,13 /6H, s/, 2,27 /2H, t/, 3,20 /2H, dt/, 3,80 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 3,88 /3H, s/, 3,98 /3H, s/, 6,82 /1H, d/, 7,04 /2H, m/, 7,18 /1H, d/, 7,26 /2H, d/, 7,58 /1H, d/, 8,18 /1H, d/, 8,02 /1H, t/, 9,86 /1H, s/, 9,94 /1H, s/, 10,25 /1H, s/.

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-nitropyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2 - karboxamido/propionamidin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 2,66 /2H, t/, 3,54 /2H, m/, 3,72 /3H, s/, 3,97 /3H, s/, 6,94 /1H, d/, 7,22 /1H, d/, 7,66 /1H, d/, 8,17 /1H, d/, 8,28 /1H, široký t/, 8,30 /4H, široký signál/, 10,30 /1H, široký s/.

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-nitropyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidin-hydro - chlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 2,65 /2H, t/, 3,52 /2H, m/, 3,79 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 3,96 /3H, s/, 6,9-7,3 /4H, m/, 7,63 /1H, d/, 8,15 /1H, d/, 8,18 /1H, široký t/, 8,94 /4H, široký signál/, 9,90 /1H, široký s/, 10,27 /1H, široký s/.

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-nitropyrrol-2 - karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2 - karboxamido/propionamidin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 2,64 /2H, t/, 3,81 /3H, s/, 3,86 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 3,95 /3H, s/, 6,9-7,3 /6H, m/, 7,61 /1H, d/, 8,16 /1H, d/, 8,19 /1H, široký t/, 8,95 /4H, široký signál/, 9,89 /1H, široký s/, 9,95 /1H, široký s/, 10,25 /1H, široký signál/.

Příklad 3

900 mg β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-nitropyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidin-hydrochloridu rozpuštěného ve 150 ml ethanolu, 75 ml vody a 9 ml 2N kyseliny chlorovodíkové se hydrogenovalo v Parrově aparatuře 54 minut při tlaku vodíku 0,32 MPa a teplotě místnosti na paladiovém katalyzátoru /10 % na uhlí/. Katalyzátor se odfiltraval a filtrát se odpařil ve vakuu. Získalo se 930 mg surového β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidindihydrochloridu. Zbytek se rozpustil v 60 ml methylalkoholu, ochladil na -20 °C a přidalo se k němu 12 ml ethylenoxidu. Po 15 minutách se teplota

nechala vystoupit a směs se ponechala přes noc při teplotě místnosti. Roztok se odpařil dosucha, čímž se získalo po chromatografii na SiO_2 , 800 mg čistého β -N-methyl-4-N-methyl-4-N,N-bis-2-hydroxyethylamino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidinhydrochloridu.

Hmotnostní spektrum:

m/e 419 $/M^+$, 420 $/M^+ + 1$,

$^1\text{H-NMR}$ /dimethyl- d_6 sulfoxid/, δ : 2,63 /2H, t/, 2,90-3,80 /10H, m/, 4,55 /2H, široký signál/, 6,30 /1H, d/, 6,52 /1H, d/, 7,12 /1H, d/, 8,20 /1H, t/, 8,70 /2H, široký s/, 9,01 /2H, široký s/, 9,63 /1H, s/,

UV /EtOH 95 %/: λ_{max} 245, ϵ = 16 352

λ_{max} 292, ϵ = 15 070.

Analogickým postupem lze získat následující sloučeniny:

N-deformyl-N-/N-methyl-4-/N,N-bis-2-hydroxyethylamino//pyrrol-2-karboxamido/distamycin A-hydrochlorid

NMR /DMSO- d_6 /, δ : 2,67 /2H, t/, 3,00-3,70 /10H, m/, 3,79 /3H, s/, 3,81 /3H, s/, 3,85 /6H, s/, 4,65 /2H, široký signál/, 6,30-7,25 /8H, m/, 8,26 /1H, t/, 8,26 /1H, t/, 8,29-9,18 /4H, široký signál/, 9,72 /1H, s/, 9,81 /2H, s/

Příklad 4

Míchaný roztok 717 mg β -N-methyl-4-N-methyl-4-N,N-bis-2-hydroxyethylamino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidinhydrochloridu v 10 ml suchého pyridinu se ochladil v ledové lázni, pod atmosférou dusíku se na něj působilo roztokem methansulfonylchloridu v pyridinu /1,27 M, 2,7 ml/ a míchal se 45 minut při teplotě 5 °C. Po přidání methylalkoholu se vše nechalo ohřát na teplotu místnosti a odpařilo do sucha. Surový produkt se chromatografoval na oxidu křemičitém, získalo se 440 mg β -N-methyl-4-N-methyl-4-N,N-bis-2-chlorethylamino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidinhydrochloridu.

$^1\text{H-NMR}$ /dimethyl- d_6 sulfoxid/, δ : 2,63 /20H, t/, 3,30-3,80 /10H, m/, 3,78 /3H, s/, 3,81 /3H, s/, 6,42 /1H, d/, 6,55 /1H, d/, 6,92 /1H, d/, 7,17 /1H, d/, 8,20 /1H, t/, 8,70 /2H, široký s/, 9,02 /2H, široký s/, 9,68 /1H, s/,

UV /EtOH 95 %/: λ_{max} 245, ϵ = 17 373

λ_{max} 393, ϵ = 15 450.

Analogickým postupem lze získat následující sloučeniny:

N-deformyl-N-/N-methyl-4-/N,N-bis-2-chlorethylamino//pyrrol-2-karboxamido/distamycin A-hydrochlorid

NMR /DMSO- d_6 /, δ : 2,63 /2H, t/, 3,20-3,9 /10H, m/, 3,80-3,85 /3H, s/, 6,46 /1H, d/, 6,58 /1H, d/, 6,90-7,30 /6H, m/, 8,20 /1H, t/, 8,73 /2H, široký signál/, 9,00 /2H, široký signál/, 9,70 /1H, široký s/, 9,90 /2H, s/

N-deformyl-N-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis-2-chlorethylamino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/distamycin A-hydrochlorid

NMR /DMSO- d_6 /, δ : 2,64 /2H, t/, 3,35-3,75 /8H, m/, 3,78-3,90 /15H, m/, 6,48 /1H, d/, 6,52 /1H, d/, 6,90-7,25

/8H, m/, 8,16 /1H, t/, 8,60 /2H, široký
signál/, 8,96 /2H, široký signál/, 9,68 /1H,
s/, 9,98 /3H, s/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis-/2-chlorethylamino
//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/
propyldimethylaminhydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,92 /2H, m/, 2,71 /6H, s/, 2,8-3,4 /4H, m/,
3,2-3,9 /10H, m/, 3,80 /3H, s/, 3,81 /3H, s/,
3,84 /3H, s/, 6,48 /1H, d/, 6,51 /1H, d/,
6,8-7,3 /4H, m/, 8,16 /1H, široký t/, 9,70 /1H,
s/, 9,90 /1H, s/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis-/2 -
chlorethylamino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol
-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylaminhydrochlo -
rid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,90 /2H, m/, 2,72 /6H, s/, 2,8-3,4 /4H, m/,
3,2-3,8 /10H, m/, 3,81 /3H, s/, 3,82 /3H, s/,
3,85 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 6,45 /1H, d/, 6,50
/1H, d/, 6,8-7,3 /6H, m/, 8,16 /1H, široký t/,
9,75 /1H, s/ 9,81 /1H, s/, 9,92 /1H, s/

β-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2 -
chlorethylamino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol
-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-imidazol/hydro -
chlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 2,83 /2H, široký t/, 3,25-3,85 /10H, m/,
3,80-3,85 /12H, m/, 6,45 /1H, d/, 6,55 /1H, d/,
6,9-7,3 /8H, m/, 8,19 /1H, široký t/, 9,72 /1H,
široký s/, 9,92 /2H, s/

β-N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2 -
chlorethylamino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol
-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-/2-imidazolin//hy -
drochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 2,68 /2H, široký t/, 3,30-3,75 /10H, m/, 3,76
/4H, široký s/, 3,80-3,85 /12H, m/, 6,46 /1H,
d/, 6,51 /1H, d/, 6,9-7,25 /6H, m/, 8,25 /1H,
široký t/, 9,70 /1H, široký s/, 9,92 /2H, široký
s/

β-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2 -
chlorethylamino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol
-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-/3,4,5,6-tetrahydro-
pyrimidin//hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,74 /2H, m/, 2,60 /2H, t/, 3,00-3,75 /12H, m/,
3,79-3,85 /12H, m/, 6,48 /1H, d/, 6,52 /1H,
d/, 6,9-7,3 /6H, m/, 8,24 /1H, široký t/, 9,75
/1H, široký s/, 9,90 /2H, s/.

Příklad 5

K ledem chlazenému roztoku 0,404 g β-/N-methyl-4-/N-methyl -
-4-aminopyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidin -
hydrochloridu v 5 ml DMF a 320 mg 2,4,5-trichlorfenyl-N-methyl-N-
nitrosokarbamátu /připraveného podle J. Med. Chem. 25, 178
/1982// se přikape roztok 0,164 ml diisopropylethylaminu v 8 ml
DMF. Výsledný roztok se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C. Reakční
směs se odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí sloupcovou chroma-
tografií. Získá se 251 mg β-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitro-sourei-
do-/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionami-din-hyd-

rochloridu.

UV /EtOH, 95 %/: λ max

241

ϵ

21 611

293

28 207

IČ /KBr/: ν cm⁻¹ 3500-2800, 2500-2200, 1450, 970, 650,

NMR /DMSO-d₆/ δ : 2,59 /2H, m/, 3,15 /3H, s/, 3,48 /2H, m/, 3,79 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 7,01-7,31 /4H, m/, 8,61 /2H, široký signál/, 8,97 /2H, široký signál/, 9,91 /2H, široký/, 10,61 /1H, široký s/.

Analogickým postupem lze získat následující sloučeniny:

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl-/3-nitrosoureido-/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 2,61 /2H, t/, 3,50 /2H, m/, 3,69 /2H, t/, 3,81 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 4,19 /2H, t/, 6,90-7,25 /4H, m/, 8,19 /1H, t/, 8,55-10,72 /6H, m/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 1,88 /2H, m/, 2,70 /6H, s/, 3,00 /2H, m/, 3,16 /3H, s/, 3,25 /2H, m/, 3,80 /3H, s/, 3,88 /3H, s/, 6,90-7,20 /4H, m/, 8,12 /1H, t/, 9,92 /1H, s/, 10,69 /1H, s/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl-/3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 1,84 /2H, m/, 2,70 /6H, s/, 2,90-3,90 /6H, m/, 3,81 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 4,18 /2H, t/, 6,85-7,30 /4H, m/, 8,15 /1H, t/, 8,93-9,75 /3H, m/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 1,80 /2H, m/, 2,53 /6H, s/, 2,78 /2H, m/, 3,18 /3H, s/, 3,20 /2H, m/, 3,80 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 3,88 /3H, s/, 6,85-7,25 /6H, m/, 8,10 /1H, t/, 9,85-10,70 /3H, m/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl-/3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 1,98 /2H, m/, 2,65 /6H, s/, 2,90 /2H, t/, 3,81 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 3,89 /3H, s/, 4,09 /2H, t/, 6,85-7,30 /6H, m/, 8,12 /1H, t/, 9,80-10,8 /3H, m/

N-deformyl-N-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/distamycin A-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 2,61 /2H, t/, 3,20 /3H, s/, 3,50 /2H, m/, 3,82 /3H, s/, 3,84 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 3,86 /3H, s/, 6,9-7,3 /8H, m/, 8,15 /1H, t/, 8,55 /2H, široký signál/, 8,94 /2H, široký signál/, 8,82 /1H, s/, 8,86 /1H, s/, 9,90 /1H, s/, 10,71 /1H, s/

N-deformyl-N-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl-/3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/distamycin A-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 2,62 /2H, t/, 3,51 /2H, m/, 3,69 /2H, t/, 3,82 /3H, s/, 3,84 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 3,86 /3H, s/, 4,20 /2H, t/, 6,9-7,3 /8H, m/, 8,18 /1H, t/, 8,56 /2H, široký signál/, 8,94 /2H, široký signál/, 9,81 /1H, s/, 9,87 /1H, s/, 9,91 /1H, s/

s/, 10,70 /1H, s/
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochlorid
 NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,90 /2H, m/, 2,73 /6H, s/, 3,19 /3H, s/, 3,82 /3H, s/, 3,84 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 3,86 /3H, s/, 6,90-7,30 /8H, m/, 8,13 /1H, t/, 9,88-10,70 /4H, m/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlor ethyl-/3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/CDCl₃ δ: 1,90 /2H, m/, 2,60 /6H, s/, 2,85 /2H, t/, 3,15-4,00 /16H, m/, 4,22 /2H, t/, 6,80-7,30 /8H, m/, 8,00 /1H, t/, 9,63 /1H, široký s/, 9,70 /1H, s/, 9,77 /1H, s/, 10,48 /1H, s/

Příklad 6

K roztoku 765 mg kyseliny /2R,3R/-3-methyloxirankarboxylové ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu, ochlazenému na -20 °C, se přidá 0,825 ml N-methylmorfolinu a pak 0,920 ml pivaloylchloridu.

Výsledná suspenze se míchá 20 minut při teplotě -20 °C, pak se vše přidá k chlazenému roztoku 2,6 g 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochloridu v 50 ml dimethylformamidu a 0,4 g hydrogenuhlčitanu sodného. Směs se míchá 30 minut při teplotě 0 °C a pak 4 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu do sucha a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi rozpouštědel chloroform, methanol, 2-normální kyselina chlorovodíková v poměru 100 : 100 : 1. Získá se 1,4 g 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-2R,3R/-oxirankarboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochloridu.

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,25 /3H, d/, 3,3 /1H, m/, 3,60 /1H, d/, /J = 4,7 Hz /cis//.

Analogickým postupem lze získat následující sloučeniny:

N-deformyl-N-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyrrol-2-karboxamido/distamycin A-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 2,64 /2H, t/, 2,89 /2H, m/, 3,51 /2H, m/, 3,55 /1H, dd/, 3,80 /6H, s/, 3,83 /6H, s/, 6,90-7,30 /8H, m/, 8,21 /1H, t/, 8,90 /2H, široký signál/, 9,40 /2H, široký signál/, 9,90 /3H, široký signál/, 10,28 /1H, široký signál/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,90 /2H, m/, 2,72 /6H, s/, 2,85-3,40 /4H, m/, 2,88 /2H, m/, 3,54 /1H, dd/, 3,82 /3H, s/, 3,83 /3H, s/, 3,84 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 6,9-7,3 /8H, m/, 8,15 /1H, široký t/, 9,88 /1H, široký s/, 9,93 /1H, široký s/, 10,25 /1H, široký signál/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldi-

methyamin

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,90 /2H, m/, 2,70 /6H, s/, 2,85-3,42 /4H, m/, 2,88 /2H, m/, 3,53 /1H, dd/, 3,81 /3H, s/, 3,86 /3H, s/, 3,89 /3H, s/, 6,9-7,3 /6H, m/, 8,17 /1H, široký t/, 9,88 /1H, široký s/, 9,93 /1H, široký s/, 10,25 /1H, široký signál/

N-deformyl-N-/N-methyl-4-/2-chlorethylkarboxamido/pyrrol-2-karboxamido/distamycin A-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 2,66 /2H, široký t/, 2,74 /2H, t/, 3,52 /2H, m/, 3,79 /3H, s/, 3,81 /3H, s/, 3,85 /6H, s/, 3,87 /2H, t/, 6,85-7,3 /8H, m/, 8,21 /1H, široký t/, 8,75 /2H, široký signál/, 9,05 /2H, široký signál/, 9,90 /3H, široký s/, 10,1 /1H, široký s/.

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/1-/aziridin/karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,90 /2H, m/, 2,08 /4H, s/, 2,71 /6H, s/, 2,83-3,40 /4H, m/, 3,81 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 6,9-7,3 /6H, m/, 8,20 /1H, t/, 9,87 /1H, s/, 9,91 /2H, s/

N-deformyl-N-/N-methyl-4-/1-/aziridin/karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/distamycin A-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 2,08 /4H, s/, 2,62 /2H, t/, 3,54 /2H, m/, 3,81 /6H, s/, 3,83 /6H, s/, 6,8-7,3 /8H, m/, 8,20 /1H, t/, 8,80 /4H, široký signál/, 9,70 /1H, široký signál/, 9,88 /3H, široký signál/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/1-/aziridin/karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,91 /2H, m/, 2,07 /4H, s/, 2,82-3,42 /4H, m/, 3,81 /3H, s/, 3,84 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 6,9-7,3 /8H, m/, 8,19 /1H, široký t/, 9,88 /1H, široký s/, 9,91 /2H, široký s/, 9,96 /1H, široký s/

Příklad 7

K míchanému vodnému roztoku 2,3 g 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-dihydrochloridu ve 200 ml vody a hydrogenuhličitanu sodného /1,5 g/ se při teplotě místnosti přidá roztok 1,0 g chloridu kyseliny N-methyl-4-nitropyrrol-2-karboxylové ve 25 ml tetrahydrofuranu.

Výsledná směs se zahřívá pod zpětným chladičem 2 hodiny za současného míchání. Reakční směs se odpaří ve vakuu, odparek se vyjme vodou a hodnota pH se upraví na 13 přidávkem 2N roztoku hydroxidu sodného a provede se extrakce směsí chloroformu a methanolu v poměru 70 : 30. Vysušené organické extrakty se odpaří ve vakuu a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití systému chloroform, methanol a hydroxid amonný v poměru 70 : 30 : 1. Získá se 2,6 g 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-nitropyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylaminu ve formě žluté pevné látky o t.t. 195 °C /rozklad/.

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,64 /2H, m/, 2,13 /6H, s/, 2,27 /2H, t/, 3,20 /2H, dt/, 3,80 /3H, s/, 3,85 /3H, s/, 3,88 /3H,

s/, 3,98 /3H, s/, 6,82 /1H, d/, 7,04 /2H, m/,
 7,18 /1H, d/, 7,26 /2H, d/, 7,58 /1H, d/, 8,18
 /1H, d/, 8,02 /1H, t/, 9,86 /1H, s/, 9,94 /1H,
 s/, 10,25 /1H, s/

Analogickým způsobem lze získat následující sloučeniny:

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-ni -
 tropyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxami -
 do/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,68 /2H, m/, 2,32 /6H, s/, 3,81 /3H, s/, 3,88
 /9H, široký s/, 3,97 /3H, s/, 6,8-7,3 /8H, m/,
 7,60 /1H, d/, 8,04 /1H, široký t/, 8,18 /1H,
 d/, 9,85-10,27 /4H, široký, ss, NH/, a

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-
 -methyl-4-nitropyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol -
 -2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2
 -karboxamido/propyldimethylamin

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,68 /2H, m/, 2,32 /6H, s/, 3,81 /3H, s/, 3,88
 /9H, široký s/, 3,97 /3H, s/, 6,8-7,3 /8H, m/,
 7,60 /1H, d/, 8,04 /1H, široký t/, 8,18 /1H,
 d/, 9,85-10,27 /4H, široký, ss, NH/.

Příklad 8

800 mg 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-ni -
 tropyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxami -
 do/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylaminu se rozpustí ve směsi
 70 ml methanolu, 30 ml vody a 3 ml 1N kyseliny chlorovodíkové
 a redukuje se na paladiovém katalyzátoru /10 % na aktivním uhlí/
 pod tlakem vodíku 0,34 MPa. Katalyzátor se odfiltruje, výsledný
 roztok se odpaří ve vakuu a odparek se nechá vykristalizovat ze
 směsi ethylacetátu a ethanolu. Získá se 760 mg 3-/N-methyl-4-/N -
 -methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/pyr -
 rol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pro -
 pyldimethylamin-dihydrochloridu

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,88 /2H, m/, 2,72 /6H, s/, 3,81 /3H, s/, 3,85
 /3H, s/, 3,86 /3H, s/, 3,90 /3H, s/, 6,9-7,3
 /8H, m/, 8,13 /1H, široký t/, 8,87 /1H, široký
 s/, 9,91 /1H, široký s/, 10,09 /1H, široký s/,
 10,2 /3H, široký, N⁺H/

Analogickým postupem lze získat následující sloučeniny:

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-kar-
 boxamido/propyldimethylamin-dihydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,70-2,10 /2H, m/, 2,73 /6H, s/, 2,90-3,40 /4H,
 m/, 3,81 /3H, s/, 3,89 /3H, s/, 6,85-7,20 /4H,
 m/, 8,18 /1H, t/, 10,40 /1H, s/, 10,20 /4H,
 široký signál/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/
 pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-di -
 hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ: 1,85 /2H, m/, 2,73 /6H, s/, 2,9-3,7 /4H, m/,
 3,81 /3H, s/, 3,84 /3H, s/, 3,86 /3H, s/,
 6,9-7,4 /6H, m/, 8,15 /1H, t/, 9,88 /1H, s/,
 10,02 /1H, s/

Příklad 9

K roztoku 2 g distamycin A-hydrochloridu v 60 ml methanolu

se přidá 0,5 ml dimethylacetalu aminoacetaldehydu a nechá se stát při teplotě místnosti 5 hodin. Potom se přidá dalších 10 % dimethylacetalu aminoacetaldehydu a roztok se zahřívá pod zpětným chladičem 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a surový produkt se rozpustí ve 100 ml 1N vodného roztoku kyseliny šťavelové a nechá se stát při teplotě 70 °C po dobu 4 hodin.

Vodný roztok se odpaří do sucha a pevný odparek se několikrát promyje acetonem a pak se zpracuje s přebytkem 3,5N alkoholického roztoku kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a surový produkt se rozpustí v acetonu a přefiltruje. Získá se 1,1 g /52,5 %/ β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-formylamino/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-imidazol/hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 2,83 /2H, široký t/, 3,50 /2H, m/, 3,82 /3H, s/, 3,85 /6H, s/, 6,80-7,25 /8H, m/, 8,10 /1H, široký t/, 8,13 /1H, široký s/, 9,87 /2H, široký s/, 10,00 /1H, široký s/

Příklad 10

K roztoku 200 mg distamycin A-hydrochloridu ve 4 ml methanolu se přidá 0,1 ml ethylendiaminu. Výsledný roztok se nechá stát přes noc při teplotě místnosti a vše se odpaří ve vakuu. Odparek se vyjme 30 ml acetonu, míchá se 30 minut a přefiltruje se. Získá se 20 mg β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-formylamino-pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl/2-/2-imidazolin//hydrochloridu

NMR /DMSO-d₆/ δ : 2,68 /2H, široký t/, 3,52 /2H, široký d/, 3,76 /4H, široký s/, 3,80 /3H, s/, 3,83 /6H, s/, 6,8-7,3 /6H, m/, 8,12 /1H, d/, 8,27 /1H, široký t/, 9,90 /2H, široký s/, 10,11 /1H, široký s/

Analogickým postupem lze získat následující sloučeniny:

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-formylaminopyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-/3,4,5,6-tetrahydropyrimidin//hydrochlorid

NMR /DMSO-d₆/ δ : 1,75 /2H, m/, 2,60 /2H, t/, 3,00-3,70 /6H, m/, 3,81 /3H, s/, 3,84 /6H, s/, 6,80-7,30 /6H, m/, 8,12 /1H, d/, 8,25 /1H, t/, 9,90 /2H, s/, 10,15 /1H, s/

Příklad 11

Roztok 1,5 g β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-formyl-amino/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-imidazol/-hydrochloridu v 70 ml methanolu se zpracuje s 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a nechá se stát při teplotě místnosti 48 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a surový produkt se vyjme acetonem, filtruje se a shromáždí. Dostane se 1,2 g β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-imidazol/dihydrochlorid

¹H-NMR /DMSO-d₆/ δ : 3,10 /2H, široký t/, 3,52 /2H, m/, 3,78 /3H, s/, 3,88 /6H, s/, 6,70-7,30 /6H, m/, 7,47 /2H, s/, 8,20 /1H, široký t/, 9,85 /1H, široký s/, 9,90 ppm /1H, široký s/

Analogickým postupem lze získat následující sloučeniny:

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/
pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-/2-imidazolin/
/-dihydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 / δ : 2,67 /2H, široký t/, 3,52 /2H, m/, 3,75 /4H, široký s/, 3,75 /3H, s/, 3,82 /6H, s/, 6,75-7,30 /6H, m/, 8,20 /1H, široký t/, 9,81 /1H, široký s/, 9,85 ppm /1H, široký s/

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/
pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-/3,4,5,6-te -
trahydropyrimidin// -dihydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 / δ : 1,75 /2H, m/, 2,61 /2H, t/, 3,10-3,75 /6H, m/, 3,76 /3H, s/, 3,85 /6H, s/, 6,70-7,30 /6H, m/, 8,21 /1H, široký t/, 9,80 /1H, široký s/, 9,89 ppm /1H, široký s/

Příklad 12

K roztoku 760 mg glycid-kyseliny ve 20 ml suchého tetrahy -
drofuranu, ochlazenému na teplotu -20°C , se přidá 0,825
N-methylmorfolinu a potom se přidá 0,920 ml pivaloylchloridu. Vý -
sledná suspenze se míchá při teplotě -20°C po dobu 20 minut, pak
se vše přidá k chladnému roztoku 2,64 g β -/N-methyl-4-/N-methyl-4
-/N-methyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyr -
rol-2-karboxamido/ethyl-/2-imidazol/dihydrochloridu v 50 ml di -
methylformamidu a 0,4 g hydrogenuhlčitanu sodného. Směs se míchá
při 0°C po dobu 30 minut a pak při teplotě místnosti po dobu 4
hodin. Rozpouštědlo se odpaří za vakua do sucha, odparek se vyjme
acetone, filtruje se a shromáždí. Získá se 1,45 g β -/N-methyl-4-
-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyrrol-2-karboxamido/
pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-imidazol/-hy -
drochloridu

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 / δ : 2,83 /2H, široký t/, 2,89 /2H, m/, 3,49 /2H, m/, 3,55 /1H, dd/, 3,82 /3H, s/, 3,85 /6H, s/, 6,80-7,25 /8H, m/, 8,12 /1H, široký t/, 9,87 /2H, široký s/, 10,20 /1H, široký s/

Analogickým postupem lze získat následující sloučeniny:

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyrrol -
2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-
/2-imidazolin// -hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 / δ : 2,68 /2H, široký t/, 2,87 /2H, m/, 3,50 /2H, široký d/, 3,57 /1H, dd/, 3,75 /4H, široký s/, 3,80 /3H, s/, 3,83 /6H, s/, 6,8-7,3 /6H, m/, 8,28 /1H, široký t/, 9,90 /2H, široký s/, 10,18 /1H, široký signál/

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyrrol -
2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2
-/3,4,5,6-tetrahydropyrimidin// -hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 / δ : 1,75 /2H, m/, 2,62 /2H, t/, 2,85 /2H, m/, 3,00-3,70 /7H, m/, 3,80 /3H, s/, 3,84 /6H, s/, 6,80-7,30 /6H, m/, 8,23 /1H, t/, 9,91 /2H, široký signál/, 10,20 /1H, široký signál/

Příklad 13

K roztoku 380 mg 1,1' -karbonyldiimidazolu v 5 ml dimethyl -
formamidu se přidá roztok 1 g β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-me -

thyl-4-aminopyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido//pyrrol-2 - karboxamido/ethyl-/2-imidazol/-dihydrochloridu v 15 ml dimethylformamidu a 160 mg hydrogenuhlčitanu sodného.

Vše se nechá stát 30 minut při teplotě místnosti a přidá se 0,12 ml aziridinu. Směs se udržuje za teploty místnosti 1 hodinu a pak se rozpouštědlo odpaří do sucha. Surový produkt se vyjme acetonem, filtruje se a shromáždí. Získá se 0,5 g β -/N-methyl-4 - /N-methyl-4-/N-methyl-4-/1-/aziridin/karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-imida - zol/-hydrochloridu

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 / δ : 2,07 /4H, s/, 2,82 /2H, široký t/, 3,50 /2H, m/, 3,80 /3H, s/, 3,84 /6H, s/, 6,80-7,25 /2H, m/, 8,15 /1H, široký t/, 9,71 /1H, široký signál/, 9,92 ppm /2H, široký signál/

Analogickým postupem lze získat následující sloučeniny:

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/1-/aziridin/karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/ethyl-/2-/2-imidazolin//hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 / δ : 2,08 /4H, s/, 2,67 /2H, nt/, 3,50 /2H, široký d/, 3,75 /4H, široký s/, 3,75 /3H, s/, 3,80 /6H, s/, 6,8-7,30 /6H, m/, 8,27 /1H, široký t/, 9,72 /1H, s/, 9,91 /2H, s/

β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/1-/aziridin/karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/-ethyl-/2-/3,4,5,6-tetrahydropyrimidin//hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 / δ : 1,74 /2H, m/, 2,10 /4H, s/, 2,60 /2H, t/, 3,05-3,70 /6H, m/, 3,80 /3H, s/, 8,83 /6H, s/, 6,80-7,30 /6H, m/, 8,24 /1H, t/, 9,69 /1H, s/, 9,85 /2H, s/

Příklad 14

Za vnějšího chlazení na ledové lázni se ethanolickým roztokem 200 mg 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-/2R, 3R/oxirankarboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylaminu probublává plynná kyselina chlorovodíková. Po 30 minutách se sraženina odfiltruje pod dusíkovou atmosférou a získaná pevná látka se vysuší ve vakuu. Získá se 180 mg 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl - /2R,3R/-oxirankarboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin-hydrochloridu

NMR /DMSO- d_6 / δ : 1,25 /3H, d/, 3,3 /1H, m/, 3,60 /1H, d/, /J = 4,7 Hz /cis//.

Příklad 15

Za vnějšího chlazení na ledové vodní lázni se ethanolickým roztokem 100 mg N-deformyl-N-/N-methyl-4-/N,N-bis-/2-chlorethyl - amino//pyrrol-2-karboxamido/distamycin A-hydrochloridu probublává plynná kyselina chlorovodíková.

Po 30 minutách se sraženina odfiltruje pod dusíkovou atmosférou a získaná pevná látka se vysuší ve vakuu. Získá se 80 mg N-deformyl-N-/N-methyl-4-/N,N-bis-/2-chlorethylamino//pyrrol-2 - karboxamido/distamycin A-hydrochloridu

NMR /DMSO- d_6 / δ : 2,63 /2H, t/, 3,20-3,9 /10H, m/, 3,80-3,85 /3H, s/, 6,46 /1H, d/, 6,58 /1H, d/, 6,90-7,30 /6H,

m/, 8,20 /1H, t/, 8,73 /2H, široký signál/,
 9,00 /2H, široký signál/, 9,70 /1H, široký s/,
 9,90 /2H, s/

Příklad 16

Tablety, z nichž každá má hmotnost 0,250 g a obsahuje 50 mg účinné látky, lze vyrobit takto:

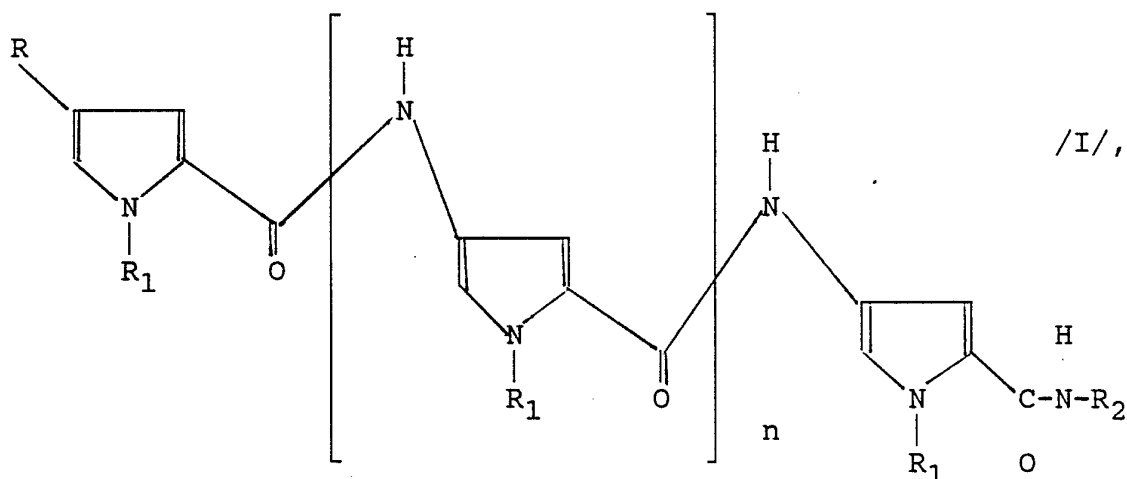
Složení /pro 10 000 tablet/

3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-nitropyrrol-2 - karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2 - karboxamido/propyldimethylamin	500 g
laktosa	1 400 g
kukuřičný škrob	500 g
práškový talek	80 g
stearát hořečnatý	20 g

Smísí se 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4 -
 nitropyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxa -
 mido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin, laktosa a polovina
 kukuřičného škrobu. Směs se protlačí sítím o velikosti ok 0,5 mm.
 Kukuřičný škrob /10 g/ se suspenduje v 90 ml teplé vody a výsled -
 ná pasta se použije ke granulaci prášku. Granulát se vysuší, roz -
 mělní na sítu o velikosti ok 1,4 mm, pak se přidá zbývající množ -
 ství škrobu, talku a stearátu hořečnatého, pečlivě se promísí
 a zpracuje na tablety.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Poly-4-aminopyrrol-2-karboxamidové deriváty obecného vzorce I



kde

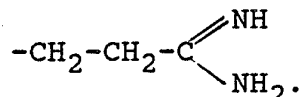
n je nula nebo celé číslo od 1 do 4,

R je a/skupina -NHR₃, kde R₃ je

a'/ -CON/NO/R₄, kde R₄ je alkyl s 1 až
 4 atomy uhlíku, nesubstituovaný nebo substituovaný atomem
 halogenu, nebo

b'/ $-\text{CO}/\text{CH}_2/\text{m}-\text{R}_5$ je atom halogenu, oxiranylová, methyloxiranylová nebo aziridinylová skupina a m je nula, 1 nebo 2,

b/ skupina $-\text{NR}_6\text{R}_7$, kde R_6 a R_7 mají stejný význam a znamenají každý alkyl se 2 až 4 atomy uhlíku 2-substituovaný atomem halogenu, každá ze skupin R_1 značí nezávisle na sobě vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, R_2 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku zakončený bazickou skupinou, s výhradou, že když n je 1, R_2 neznamená skupinu vzorce



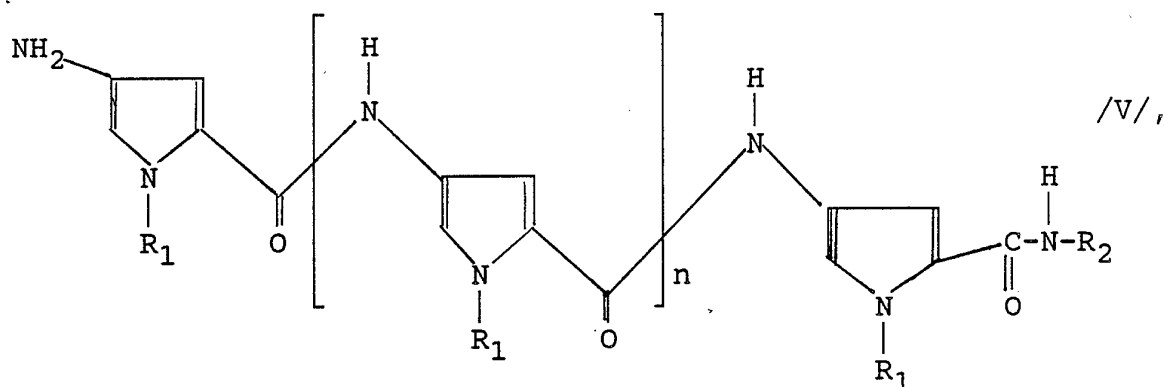
a jejich farmaceutidy přijatelné soli.

2. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde n je nula, 1 nebo 2, R je a/ skupina $-\text{NHR}_3$, kde R_3 je a'/ $-\text{CON}/\text{NO}/\text{R}_4$, kde R_4 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaný atomem halogenu, nebo b'/ $-\text{CO}/\text{CH}_2/\text{m}-\text{R}_5$, kde R_5 je atom halogenu, oxiranyl, 1-aziridiny a m je nula, 1 nebo 2, nebo b/ skupina $-\text{NR}_6\text{R}_7$, kde R_6 a R_7 mají stejný význam a znamenají každý alkyl se 2 až 4 atomy uhlíku 2-substituovaný atomem halogenu, každý ze skupin R_1 značí nezávisle na sobě alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, R_2 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku zakončený bazickou skupinou a její soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.
3. Sloučenina vzorce I nebo její sůl podle nároku 2, kde terminální bazická skupina substituentu R_2 je vybrána ze skupiny zahrnující amino, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, amidinoskupinu, skupinu vzorce $-\text{N}=\text{N}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$ a heterocyklický kruh obsahující dusík.

4. Sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující:
 - β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidin,
 - β -/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl-/3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/-pyrrol-2-karboxamido/propionamidin,
 - 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 - 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl-/3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 - 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/-pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/-propyldimethylamin,
 - 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl-/3-ni -

trosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-
 -karboxamidi/propyldimethylamin,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/3-methyl-3-nitrosoureido/pyrrol-2 -
 karboxamido/distamycin A,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/3-/2-chlorethyl/-3-nitrosoureido/pyr-
 rrol-2-karboxamido/distamycin A,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyl-3-
 nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-
 -2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-/2-chlo -
 rethyl/-3-nitrosoureido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxa-
 mido/-pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldime -
 thylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyr -
 rol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/
 propyldimethylamin,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/oxirankarboxamido/pyrrol-2-karboxa -
 mido/distamycin A,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/oxirankar -
 boxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2 -
 karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/2-chlorethylkarboxamido/pyrrol-2 -
 karboxamido/distamycin A-hydrochlorid,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/3-methyloxirankarboxa -
 mido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karbo-
 xamido/-propyldimethylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/1-/aziridin/karboxami -
 do/-pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karbo -
 xamido/-propyldimethylamin,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/1-/aziridin/karboxamido/pyrrol-2 -
 karboxamido/distamycin A,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/1-/aziri -
 din/karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyr-
 rol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin,
 β-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2-chlorethylamino//pyrrol-2 -
 -karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propionamidin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2-chlorethylamino//pyrrol-2 -
 -karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyl-
 dimethylamin,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2-chlorethyl -
 amino//pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-kar-
 boxamido/-propyldimethylamin,
 N-deformyl-N-/N-methyl-4-/N,N-bis/2-chlorethylamino//pyrrol-2-
 karboxamido/distamycin A,
 3-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N-methyl-4-/N,N-bis/2 -
 chlorethylamino/pyrrol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/pyr-
 rol-2-karboxamido/pyrrol-2-karboxamido/propyldimethylamin
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli, zejména hydrochloridy.

5. Farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny podle nároku 4, kde soli je hydrochlorid.
6. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její farma-
 ceuticky přijatelné soli podle nároku 1, vyznačený tím, že se
 nechá reagovat
 A/ sloučenina obecného vzorce V



kde R_1 , R_2 a n mají v nároku 1 uvedený význam, nebo její sůl, se sloučeninou obecného vzorce VI



kde R_4 má v nároku 1 uvedený význam a Z' je odštěpující se skupina, za vzniku sloučeniny vzorce I, kde R znamená skupinu $-\text{NHR}_3$ a R_3 znamená skupinu $-\text{CON}/\text{NO}/\text{R}_4$, kde R_4 má v nároku 1 uvedený význam, nebo

B/ sloučenina obecného vzorce V, kde R_1 , R_2 a n mají v nároku 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VII

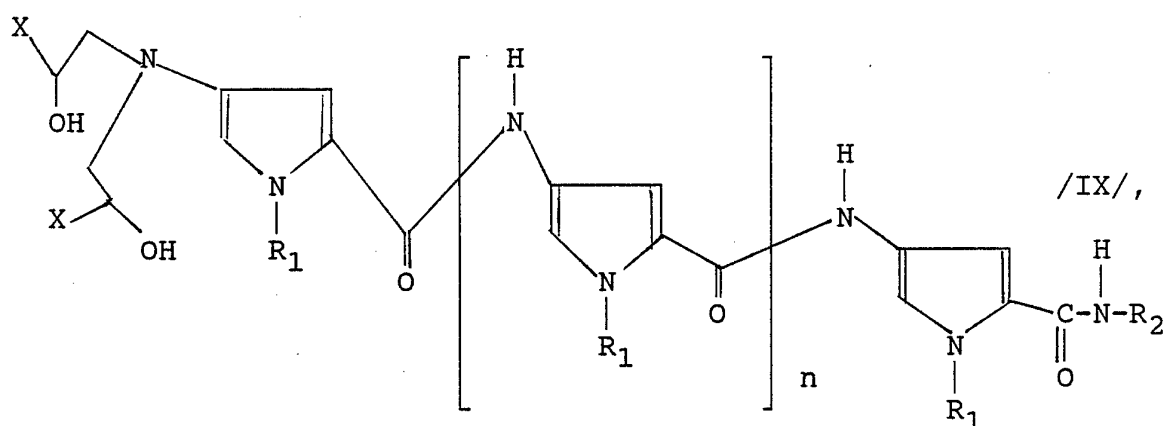


kde R_5 a m mají v nároku 1 uvedený význam a Z má shora uvedený význam, za vzniku sloučeniny vzorce I, kde R znamená skupinu $-\text{NHR}_3$ a R_3 znamená skupinu vzorce $-\text{CO}/\text{CH}_2/_m-\text{R}_5$, kde R_5 a m mají v nároku 1 uvedený význam, nebo

C/ sloučenina obecného vzorce V, kde R_1 , R_2 a n mají v nároku 1 uvedený význam, nebo její sůl, se sloučeninou obecného vzorce VIII



kde X může značit atom vodíku nebo alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX



kde R_1 , R_2 a n mají v nároku 1 uvedený význam a každý ze symbolů $\bar{X}$ má význam odpovídající významu symbolu X ve sloučenině obecného vzorce VIII a sloučenina obecného vzorce IX se halogenuje za vzniku sloučeniny vzorce I, kde R značí skupinu $-NR_6R_7$, kde R_6 a R_7 mají v nároku 1 uvedený význam, a jestliže je to žádoucí, modifikuje se substituent R_2 ve sloučenině shora uvedeného obecného vzorce I s výhradou nebo bez výhrady shora uvedených podmínek, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I s rozdílným významem symbolu R_2 a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede na sůl a/nebo se popřípadě rozdělí směs isomerů obecného vzorce I na jednotlivé isomery.

7. Farmaceutický prostředek, vyznačený tím, že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a/nebo ředidlo a jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1.
8. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároku 7, vyznačený tím, že se účinná látka zpracuje s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo ředidlem.
9. Sloučenina obecného vzorce I definovaná v nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl pro použití jako antivirový a protinádorový prostředek.
10. Použití sloučeniny obecného vzorce I, uvedené v nároku 1, nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu farmaceutického prostředku podle nároku 7 vykazujícího antivirový a protinádorový účinek.
11. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde n je nula nebo celé číslo 1 až 3, R , R_1 a R_2 mají význam uvedený v nároku 1 a její farmaceuticky přijatelné soli.
12. Způsob podle nároku 6, pro přípravu sloučenin podle nároku 11, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce V, VI, VII a VIII, kde n je nula nebo celé číslo 1 až 3 a ostatní symboly mají v nároku 6 uvedený význam.