



C (15) 1985 01 01 001
Patentti- ja rekisterihallitus
Patentti- ja rekisterihallitus

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 207/34, 403/14

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	862959
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	16.07.86
(24) Alkuperä - Löpdag	16.07.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	17.01.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.04.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
16.07.85 GB 8517922 P	04.06.86 GB 8613594 P

(71) Hakija - Sökande

1. Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Via Carlo Imbonati 24, Milano, Italia, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Arcamone, Federico, via 4 Novembre 26, Nerviano (Milano), Italia, (IT)
2. Mongelli, Nicola, via Tertulliano 38, Milano, Italia, (IT)
3. Penco, Sergio, via Crimea 13, Milano, Italia, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

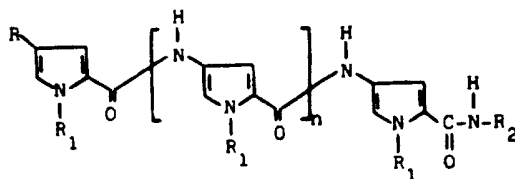
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten
poly-4-aminopyrroli-2-karboksiamidojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara
poly-4-aminopyrrol-2-karboxamidderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB C 1009797 (C 07d), GB C 1061639 (C 07d 27/26),
Tetrahedron vol. 40, nro 3 (1984) p. 457-465

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää poly-4-aminopyrroli-2-karboksiamidojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa n on 0 tai kokonaisluku 1-4;

R on a) -NHR₃, jossa R₃ on -CON(NO)R₄, jossa R₄ on mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä; tai -CO(CH₂)_m-R₅, jossa R₅ on halogeeni, oksiranyyli, metyylioksiranyyli, atsiridinyyli, syklopropyyli tai alisyklinen, -
tydytymätön ketoni- tai laktonitähde ja m on 0 tai kokonaisluku 1-4;

b) -N $\begin{matrix} R_6 \\ \diagup \\ R_7 \end{matrix}$, jossa R₆ ja R₇ merkitsevät oksiraanimetyyliä, atsiridiini-

metyyliä tai substituoitu alkyyliryhmä tai toinen ryhmistä R₆ ja R₇ on vety ja toinen on yllä määritellyn mukainen;

c) -NO₂;

d) -NH₂; tai

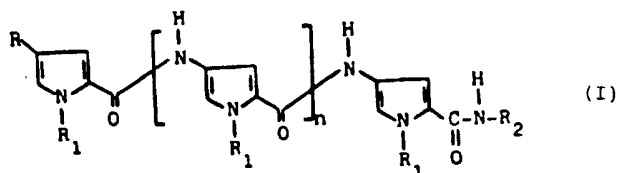
e) -NH-CHO;

kukin R₁ on itsenäisesti vety tai alkyyliryhmä; R₂ on alkyyliryhmä, joka päättyy emäksiseen tai happamaan ryhmään tai vapaaseen tai glykosidoituun hydroksiryhmään,

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.
Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla hyödyllisiä virustenvastaisina
ja kasvaimia vastustavina aineina.

83640

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av poly-4-aminopyrrol-2-karboxamidoderivat med formeln I,



vari n är 0 eller ett heltal 1-4;

R är a) $-NHR_3$, vari R_3 är $-CON(NO)R_4$, varvid R_4 är eventuellt substituerad alkyl; eller $-CO(CH_2)_m-R_5$, varvid R_5 är halogen, oxiranyl, metyloxiranyl, aziridinyl, cyklopropyl eller en alicyklisk, α, β -omättad keton- eller laktonrest, och m är 0 eller ett heltal 1-4;

b) $-N \begin{cases} R_6 \\ R_7 \end{cases}$, vari R_6 och R_7 betecknar oxiranmetyl, aziridinmetyl

eller substituerad alkyl, eller den ena av grupperna R_6 och R_7 är väte och den andra är som ovan angivits:

c) $-NO_2$;

d) $-NH_2$; eller

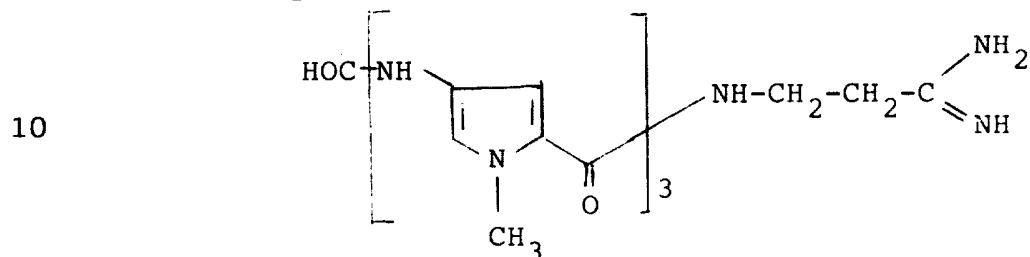
e) $-NH-CHO$;

vart och ett R_1 är självständigt väte eller alkyl; R_2 är en alkylgrupp, som avslutas med en basisk eller sur del eller med en fri eller glykosilerad hydroxigrupp, och av deras farmaceutiskt godtagbara salt. Föreningarna med formeln I är användbara som antivirala och antineoplastiska medel.

Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten poly-4-aminopyrroli-2-karboksamidojohdannaisten valmistamiseksi

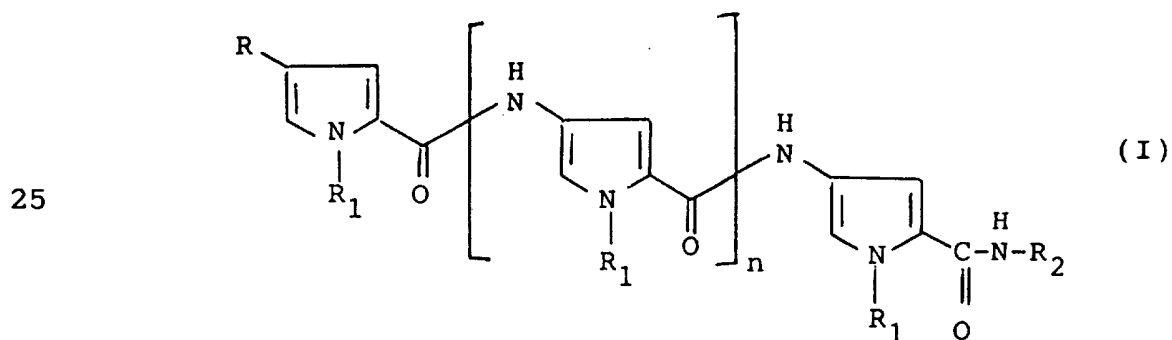
Keksintö koskee menetelmää poly-4-aminopyrroli-2-karboksamidojohdannaisten valmistamiseksi.

Distamysiini A on hyvin tunnettu seuraavan kaavan mukainen yhdiste



15 Esimerkki distamysiini A:ta koskevasta kirjallisuudesta on julkaisu Nature 203, (1964), s. 1 064.

Keksintö koskee menetelmää terapeutisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten poly-4-aminopyrroli-2-karboksamidojohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa

30 n on 0 tai jokin kokonaisluku 1 - 4;

R on a) $-NHR_3$,

jossa R_3 on

a') $-CON(NO)R_4$, jolloin R_4 on C_{1-4} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla; tai

b') $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m-\text{R}_5$, jolloin R_5 on halogeeni, oksiranyyli, metyylioksiranyyli tai atsiridinyyli; ja m on 0, 1 tai 2; tai

b) $-\text{NR}_6\text{R}_7$, jossa R_6 ja R_7 ovat kumpikin halogeeni-

substituoitu alkyyl; kukin R_1 on toisistaan riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli; R_2 on C_{1-6} -alkyyli, joka päättyy emäksiseen tai happamaan ryhmään, joka voi olla di- C_{1-6} -alkyyliamino-, amidino- tai imidatsoliryhmä; sillä edellytyksellä, että n ei ole 1, kun R_2 on $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{NH}_2)\text{NH}$.

Keksintö käsittää myös kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, joita koskevat edellä esitetyt ehdot, samoin kuin kaikki mahdolliset kaavan I käsittämät isomeerit, sekä erikseen että seoksina.

Kun R_4 on substituimaton C_1-C_4 -alkyyli, pidetään parhaina metyyliä ja etyyliä, erityisesti metyyliä.

Kun R_4 on C_1-C_4 -alkyyli, joka on substituoitu halogeenilla, on halogeeni edullisesti kloori tai bromi; tässä tapauksessa ovat parhaina pidettyjä R_4 :n merkityksiä kloorietyyli ja fluorietyyli.

Kun R_5 on halogeeni, se on edullisesti kloori tai bromi.

R_6 :n ja R_7 :n tarkoittama C_2-C_4 -alkyyli-ryhmä, joka on 2-substituoitu halogeenilla, on edullisesti 2-kloorietyyli.

Kukin R_1 on edullisesti toisistaan riippumatta C_1-C_4 -alkyyli, erityisen edullisesti metyyli, ja edullisimmin kaikki R_1 :t ovat metyylejä.

Ottaen huomioon edellä määritellyt ehdot, on R :n ollessa C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, joka päättyy emäksiseen ryhmään, C_1-C_6 -alkyyli edullisesti C_1-C_4 -alkyyli, erityisen edullisesti etyyli tai n -propyyli, ja emäksinen ryhmä on esimerkiksi aminoryhmä; mono- tai di- C_1-C_6 -alkyyliaminoryhmä, esim. di- C_1-C_4 -alkyyliamino, amidino- tai imidatsolyyli-ryhmä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin sisältyvät sekä suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa, joko epäorgaanisten happojen, kuten esimerkiksi kloorivety-, bromivety-,
5 typpi- ja rikkihapon, tai orgaanisten happojen, kuten esimerkiksi sitruuna-, viini-, maleiini-, fumaari-, metaanisulfony- ja etaanisulfonyhapon kanssa, että suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen, joko epäorgaanisten emästen, kuten esimerkiksi alkalimetalli-, esim. natrium-
10 tai kalium-, tai maa-alkalimetalli-, esim. kalsium- tai magnesium- tai sinkki- tai alumiinihydroksidin tai orgaanisten emästen, kuten esimerkiksi alifaattisten amiinien, kuten esim. metyyliamiinin, dietyyliamiinin, trietyyliamiinin, etyyliamiinin ja heterosyklisten amiinien, esim.
15 piperidiinin kanssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat happojen kanssa voivat olla esim. kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_2 on emäksiseen ryhmään päättyvä C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, suoloja hapon, esim. jonkin edellä mainituista, kanssa.

20 Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat emästen kanssa voivat olla esim. kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_2 on happamaan ryhmään päättyvä C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, suoloja emäksen, esim. jonkin edellä mainituista, kanssa.

Erityisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmän
25 tässä keksinnössä muodostavat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

n on 0, 1 tai 2;

R on a) $-NHR_3$,

jossa R_3 on

30 a') $-\text{CON}(\text{NO})R_4$, jolloin R_4 on C_{1-4} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla; tai

b') $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m-R_5$, jolloin R_5 on halogeeni, oksiranyyli, metyylioksiranyyli tai atsiridinyyli; ja m on 0, 1 tai 2; tai

35 b) $-\text{NR}_6R_7$, jossa R_6 ja R_7 ovat kumpikin halogeeni-substituoitu alkyyli;

kukin R_1 on toisistaan riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli;
 R_2 on C_{1-6} -alkyyli, joka päättyy emäksiseen tai happamaan
ryhmään; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5 Eri substituenttien edullisimpina pidetyt merkityk-
set ovat samoja, jotka on esitetty aikaisemmin kaavaa I
koskevinä.

Erityisen edullisena pidetty yhdisteryhmä ovat kaa-
van I mukaiset yhdisteet, joissa

n on 0, 1 tai 2;

10 R on a) $-NHR_3$,

jossa R_3 on

a') $-\text{CON}(\text{NO})R_4$, jolloin R_4 on C_{1-4} -alkyyli,
joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla; tai

15 b') $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m-R_5$, jolloin R_5 on halogeeni, ok-
siranyyli tai 1-atsiridinyyli; ja m on 0, 1 tai 2; tai

b) $-\text{NR}_6R_7$, jossa R_6 ja R_7 ovat kumpikin halogeeni-
substituoitu alkyyli;

kukin R_1 on toisistaan riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli;

20 R_2 on C_{1-6} -alkyyli, joka päättyy emäksiseen ryhmään; ja nii-
den farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityisesti
kloorivetyhapon kanssa.

Edellä esitettyssä erityisen edullisena pidetyssä
yhdisteryhmässä R_4 :n tarkoittama C_1-C_4 -alkyyli-ryhmä on edul-
lisesti metyyli tai etyyli; halogeeniatomi on edullisesti
25 kloori; R_6 :n ja R_7 :n tarkoittama 2-halogeenisubstituoitu
 C_2-C_4 -alkyyli-ryhmä on edullisesti 2-kloorietyyli; R_1 :n tar-
koittama C_1-C_4 -alkyyli-ryhmä on edullisesti metyyli; R_2 :n
tarkoittama C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä on edullisesti C_1-C_4 -alkyyli,
erityisesti etyyli tai n -propyyli; erityisen edullisia R_2 :n
30 merkityksiä ovat aikaisemmin erityisesti mainitut, erityi-
sesti $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{NH}_2)\text{NH}$, joissa p on jokin kokonaisluku 1 - 4,
erityisesti 2 tai 3.

Erityisiä esimerkkejä edullisina pidetyistä yhdis-
teistä ovat:

- β -[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(3-metyyli-3-nitrosoureido)-pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini;
- 5 β -[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini;
- 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-metyyli-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini;
- 10 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini;
- 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(3-metyyli-3-nitrosoureido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini;
- 15 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini;
- N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-(3-metyyli-3-nitrosoureido)pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A;
- 20 N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A;
- 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(3-metyyli-3-nitrosoureido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini;
- 25 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini;
- 30 β -[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(oksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini;
- 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(oksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini;
- 35 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(oksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini;

N-deformyyli-N- β -N-metyyli-4-(oksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/distamysiini A;

3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(oksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiini;

β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(syklopropyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/propionamidiini;

3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(syklopropyylikarboksamido)-pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiini;

3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(syklopropyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiini;

N-deformyyli-N- β -N-metyyli-4-(syklopropyylikarboksamido)-pyrroli-2-karboksamido/distamysiini A;

3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(syklopropyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiini;

β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(3-metyylioksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/propionamidiini;

3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(3-metyylioksiraanikarboksamido)-pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiini;

3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(3-metyylioksiraanikarboksamido)pyrroli-3-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiini;

N-deformyyli-N- β -N-metyyli-4-(3-metyylioksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/distamysiini A;

3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(3-metyylioksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiini;

β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(2-kloorietyylikarboksamido)-pyrroli-2-karboksamido/pyrroli-2-karboksamido/propionamidiini;

3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(2-kloorietyylikarboksamido)-
pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidi-
metyyliamiini;

5 3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(2-kloorietyyli-
karboksamido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksami-
do]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini;

N-deformyyli-N- β -N-metyyli-4-(2-kloorietyylikarboksamido)-
pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A;

10 3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4-(2-
kloorietyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-
karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]-
propyylidimetyyliamiini;

15 β - β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -1-(atsiridiini)karboksamido]-
pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionami-
diini;

3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -1-(atsiridiini)karboksamido]-
pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidi-
metyyliamiini;

20 3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -1-(atsiridiini)-
karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]-
pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini;

N-deformyyli-N- β -N-metyyli-4- β -1-(atsiridiini)karboksamido]-
pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A;

25 3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -1-
atsiridiini)karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-
karboksamido]pyrroli-3-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]-
propyylidimetyyliamiini;

30 β - β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N,N-bis(2-kloorietyyliamino)]-
pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionami-
diini;

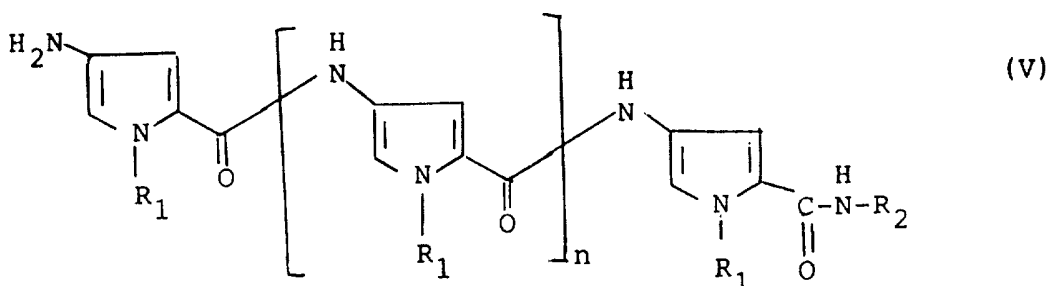
3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N,N-bis(2-kloorietyyliamino)]-
pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidime-
tyyliamiini;

35 3- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N-metyyli-4- β -N,N-bis(2-kloori-
etyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]-
pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini;

N-deformyyli-N- β -N-metyyli-4- β -N,N-bis(2-kloorietyyliamino)]-
pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A;

niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityisesti hydrokloridit.

a) kaavan V mukainen yhdiste



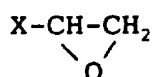
jossa n , R_1 ja R_2 ovat edellä määriteltyjä, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa



b) kaavan V mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_2 ja n ovat edellä määriteltynä, saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa

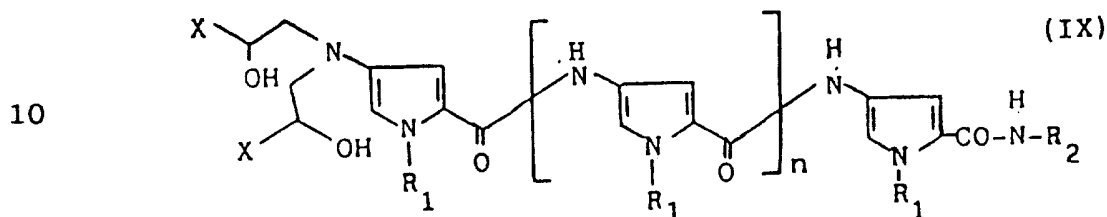


c) kaavan V mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_2 ja m ovat edellä määriteltynä, saatetaan reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa



(VIII)

jossa X on vety tai C₁₋₂-alkyyli, jolloin saadaan kaavan IX mukainen yhdiste



15 jossa R₁, R₂ ja n ovat edellä määriteltäjiä ja kumpikin X merkitsee samaa kuin kaavassa VIII, ja halogenoidaan kaavan IX mukainen yhdiste, ja haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste muutetaan suolaksi, tai muodostetaan vapaa yhdiste suolasta ja/tai haluttaessa jaetaan kaavan I mukaisten
20 isomeerien seos yksittäisiksi isomeereiksi.

Poistuva ryhmä Z yhdisteessä VII voi olla esimerkiksi halogeeniatomi, esim. kloori tai bromi, tai imidatsolyyli- tai fenoksiryhmä.

Poistuva ryhmä Z' yhdisteessä VI voi olla esimerkiksi
25 kiksi atsidoryhmä tai trikloorifenoksi- tai sukkiini-imido-N-oksiryhmä.

30 Liuotin on edullisesti inertti orgaaninen liuotin, joka on valittu esim. seuraavista: dialkyyylisulfoksidit, esim. dimetyylisulfoksidi, alifaattisen hapon dialkyyliamidit, esim. dimetyyliformamidi; heterosykliset amiinit, kuten pyridiini; alifaattiset alkoholit, ja myös vesi. Erityisen edullisena pidetty liuotin on dimetyyliformamidi.

35 Reaktiolämpötila voi olla välillä noin -50 - +50 °C. Reaktion vaatima aika voi vaihdella välillä noin 0,5 - 2 tuntia.

Kaavan V mukaisen yhdisteen ja kaavan VI mukaisen yhdisteen välinen reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa ja edullisesti käyttäen ylimäärää kaavan VI mukaista yhdistettä, esim. noin 1,1 - 2 moolia yhdistettä VI 1 moolia kohti yhdistettä V. Liuotin on edullisesti inertti orgaaninen liuotin, joka on valittu esim. seuraavista: dialkyyylisulfoksidi, esim. dimetyylisulfoksidi, alifaattisen hapon dialkyyliamidit, esim. dimetyyli-formamidi tai dimetyyliasetamidi, fosforihappotriamidi tai heksametyylifosforiamidi tai esimerkiksi dioksaani tai dimetoksietaani. Dimetyyliformamidi (DMF) on erityisen edullisena pidetty liuotin.

Reaktiolämpötila voi olla noin -10 - +25 °C, vaikka 0 °C on erityisen edullisena pidetty lämpötila.

Myös kaavan V mukaisen yhdisteen ja kaavan VII mukaisen yhdisteen välinen reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa ja edullisesti käyttäen ylimäärää kaavan VII mukaista yhdistettä, esim. noin 1,1 - 2 moolia yhdistettä VII 1 moolia kohti yhdistettä V. Liuotin on edullisesti inertti orgaaninen liuotin, joka on valittu esim. seuraavista: dialkyyylisulfoksidi, esim. dimetyylisulfoksidi, alifaattisen hapon dialkyyliamidit, esim. dimetyyli-formamidi; heterosykliset amiinit, kuten pyridiini; alifaattiset alkoholit ja myös vesi. Dimetyyliformamidi (DMF) on erityisen edullisena pidetty liuotin.

Reaktiolämpötila voi olla välillä noin -50 - +50 °C.

Reaktion vaatima aika voi vaihdella välillä noin 0,5 - 2 tuntia.

Kun X kaavan VIII mukaisessa yhdisteessä on halogeenimetyyli, se on edullisesti kloorimetyyli tai bromimetyyli.

Kaavan V mukaisen yhdisteen ja kaavan VIII mukaisen yhdisteen välinen reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa ja edullisesti käyttäen ylimäärää kaavan VIII mukaista yhdistettä, esim. noin 25 - 50 moolia kaavan VIII mukaista yhdistettä 1 moolia kohti yhdistettä V.

Liuotin voi olla esim. vesi, alifaattinen alkoholi, kuten metanoli tai etanoli, alifaattinen karboksyylihapo, kuten esimerkiksi etikkahap, alifaattisen hapon dialkyyliamidi, esim. dimetyyliformamidi, tai dialkyylisulfoksidi, esim. dimetyylisulfoksidi, dioksaani tai dimetoksietaani. Metanoli on erityisen edullisena pidetty liuotin.

Reaktiolämpötila voi olla välillä noin $-20 - +25^{\circ}\text{C}$.

Reaktion vaatima aika voi vaihdella välillä noin 2 - 48 tuntia.

10 Kaavan IX mukaisen yhdisteen muuttaminen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on ryhmä $-\text{NR}_6\text{R}_7$, jossa R_6 ja R_7 ovat aikaisemmin määritellyjä, voidaan suorittaa orgaanisessa kemiassa yleisesti käytettyjen reaktioiden avulla.

15 Siten esimerkiksi kaavan IX mukainen yhdiste, jossa kukin ryhmä X on vety tai $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alkyyli, voidaan saattaa reagoimaan halogenoivan aineen, kuten esimerkiksi halogeenin, esim. kloorin tai bromin, tai tionyylihalogenidin, esim. tionyylikloridin kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on ryhmä $-\text{NR}_6\text{R}_7$, jossa R_6 ja R_7 ovat kumpikin $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkyyli, joka on 2-substituoitu halogeenilla, esim. kloorilla tai bromilla.

25 Toisaalta kaavan IX mukainen yhdiste, jossa kukin ryhmä X on halogeenimetyyli, esim. kloorimetyyli tai bromimetyyli, voidaan saattaa reagoimaan emäksen kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on ryhmä $-\text{NR}_6\text{R}_7$, jossa R_6 ja R_7 ovat kumpikin $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkyyli, joka on 2-substituoitu ryhmällä $-\text{O-SO}_2\text{R}_8$, jossa R_8 on edellä määritetty.

30 Emäs voi olla joko epäorgaaninen emäs, kuten esimerkiksi alkalimetalli-, esim. natrium- tai kaliumhydroksidi, tai maa-alkalimetalli-, esim. kalsium- tai magnesiumhydroksidi; tai orgaaninen emäs, kuten esimerkiksi alifaattinen amiini, esim. trimetyyliamiini, tai heterosyklinen amiini, esim. pyridiini, piperidiini, morfoliini tai metyyliamoriini.

Muita kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on ryhmä $-NR_6R_7$, voidaan valmistaa kaavan IX mukaisesta yhdisteestä orgaanisessa kemiassa hyvin tunnettujen reaktioiden avulla ja noudattaen tunnettuja menetelmiä.

5 Kaavan I mukaisen yhdisteen R_2 -ryhmän muunnokset kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa on erilainen R_2 -ryhmä, voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti.

10 Esimerkkejä tällaisista muunnoksista ovat esim. seuraavat:

A') R_2 -ryhmässä, joka on amidinoryhmään $-C(NH_2)NH$ päättyvä C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, muutetaan amidinoryhmä heterosykliseksi renkaaksi, joka voi olla esim. imidatsolirengas, tai karboksiryhmäksi;

15 B') R_2 -ryhmässä, joka on ryhmään $-COOH$ päättyvä C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, muutetaan ryhmä $-COOH$ ryhmäksi $-CH_2OH$; ja

20 C') R_2 -ryhmässä, joka on vapaaseen hydroksiryhmään päättyvä C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, muutetaan vapaa hydroksi glykosiloiduksi hydroksiryhmäksi.

25 Mitä tulee edellä esitetyn kohdan A') muunnoksiin, voidaan amidinoryhmän muuttaminen 2-imidatsolirenkaaksi suorittaa esim. saattamalla se reagoimaan esim. aminoasetaldehydin dimetyyliasetaalien kanssa tunnettujen menetelmien mukaisesti, kun taas etyleenidiamiinia voidaan käyttää amidinon muuttamiseen 2-imidatsoliiniksi; muuttaminen muiksi heterosyklisiksi ryhmiksi voidaan suorittaa vastaavalla tavalla käyttäen tunnettuja menetelmiä.

30 Amidinoryhmän muuttamiseen karboksidiksi voidaan käyttää esim. emäksistä hydrolyysiä, esim. natriumhydroksidin avulla metanolissa palautustislämpötilassa tapahtuvaa hydrolyysiä käyttäen.

35 Karboksiryhmän muuttaminen ryhmäksi $-CH_2OH$, kuten kohdassa B'), voidaan suorittaa esim. pelkistämällä tavanomaisella menetelmällä, esim. käyttäen yhdistettä $NaBH_4$ pelkistävänä aineena.

Tavanomaisia eetteröintimenetelmiä voidaan noudattaa vapaan hydroksiryhmän muuttamiseksi glykosiloiduksi hydroksiryhmäksi, kuten kohdassa C').

5 Kuten on selvää, voidaan edellä esitetyt R_2 -ryhmän muutokset suorittaa, jos kaavan I mukaisessa molekyylissä ei ole läsnä häiritseviä ryhmiä. Muussa tapauksessa täytyy mahdollisesti läsnäolevat häiritsevät ryhmät ensin suojata ja palauttaa sitten entiselleen tavanomaisin menettelyin, kun R_2 :n muuttaminen on suoritettu loppuun.

10 Suolan muodostaminen kaavan I mukaisesta yhdisteestä ja vapaan yhdisteen valmistaminen suolasta voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Tavanomaisia menetelmiä, kuten esimerkiksi fraktio-
kiteytystä ja kromatografiaa voidaan käyttää myös mahdol-
15 liseen kaavan I mukaisten isomeerien seoksen jakamiseen yksittäisiksi isomeereiksi.

Kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä ja ne voidaan valmistaa esimerkiksi julkaisun J. Med. Chem. 25, (1982), ss. 178 - 182 mukaisesti.

20 Kaavojen VII ja VIII mukaiset yhdisteet ovat myös tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä tunnetuista yhdisteistä. Erityisesti esimerkiksi kaavan VII mukaiset yhdisteet ovat joko kaupallisesti saatavissa olevia tuotteita tai ne voidaan valmistaa
25 aktiivoimalkla lähtöaineina olevat karboksijohdannaiset tavanomaisella menetelmällä.

Kaavan VIII mukaiset yhdisteet ovat yleensä kaupallisesti saatavissa olevia tuotteita.

30 Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä. esim. niillä, joita on selostettu GB-patenttijulkaisuissa 1 009 797 ja 1 061 639, samoin kuin niillä, jotka on kuvattu aikaisemmin tässä selityksessä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

35 Keksinnön mukaisesti valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä virusten vastaisina ja kasvaimia vastustavina aineina.

Ne osoittavat esimerkiksi huomattavaa tehokkuutta tautia aiheuttavien virusten lisääntymisen estämisessä ja suojelevat kudossoluja virustartunnoilta.

Niillä ilmenee esimerkiksi aktiivisuutta DNA-viruksia vastaan, kuten esimerkiksi Herpes-, esim. Herpes simplex- ja Herpes zoster-viruksia, ja adenoviruksia ja retroviruksia vastaan, kuten esimerkiksi sarkoomaviruksia, esim. hiiren sarkoomavirusta, ja leukemiaviruksia, esim. Friend-leukemiavirusta vastaan.

Esimerkiksi Herpes-, Coxackie- ja Respiratory syncytial-viruksia testattiin nestemäisessä elatusaineessa saeuraavalla tavalla.

Yhdisteiden kaksinkertainen laimennussarja 200:sta 1,5:een μg :aan/ml jaettiin rinnakkaisina 96:n syvennyksen pienoislaitteille 0,1 ml/syvennys kudosisviljelyä varten.

Solususpensioita (2×10^5 solua/ml), tartuttamattomia solumyrkkyvaikutuksen kontrolloimiseksi, tai sellaisia, jotka oli tartutettu noin 5×10^{-3} TCID₅₀:llä virusta/solu, lisättiin välittömästi 0,1 ml/syvennys. 3 - 5 päivän inkuboinnin jälkeen 37 °C:ssa 5 %:n CO₂-pitoisuudessa, soluviljelmät tutkittiin mikroskoopin avulla ja määritettiin suurin mahdollinen siedetty annos (MxTD) sekä pienin mahdollinen inhiboiva konsentraatio (MIC). MxTD on yhdisteen suurin mahdollinen konsentraatio, joka sallii soluma-

toissa tiheyden ja morfologian suhteen samanlaisen kasvun kuin kontrolleissa. MIC on pienin mahdollinen konsentraatio, jolla ilmenee sytopaattisen vaikutuksen väheneminen verrattaessa tartutettuihin kontrolleihin.

Yhdisteiden katsottiin olevan aktiivisia, kun niiden aktiivisuusindeksi, joka oli laskettu suhteen MxTD/MIC avulla, oli ≥ 2 .

Siten esimerkiksi keksinnön mukaisesti valmistetulle yhdisteelle, 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropropyyli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]-

propyyliidimetyyliamiinille (sisäinen koodi FCE 24558), suoritettut in vitro-testit antavat aktiivisuusindeksin noin 8 käytettäessä Herpes simplex-viruksilla tartutettuja Hep#2-soluja, ja noin 4 Coxsackie B-viruksilla tartutettujen Hep#2-solujen ollessa kysymyksessä. Distamysiini A:lle samat testit antavat aktiivisuusindeksin noin 4 Herpes simplex:illä tartutettujen Hep#2-solujen kohdalla ja aktiivisuusindeksin < 1 Coxsackie B:llä tartutettujen Hep#2-solujen kohdalla.

10 Kaavan I mukaisilla, keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on myös solun kasvua ehkäiseviä ominaisuuksia kasvainsoluja kohtaan, joten ne ovat hyödyllisiä esim. erilaisten kasvainten kasvun, kuten esimerkiksi syöpien, esim. rinta-, keuhko-, rakko-, paksusuoli-, munasarja- ja kohdun limakalvosyövän estämisessä. Muita uudiskasvutapauksia, joissa yhdisteitä voitaisiin käyttää, ovat esimerkiksi sarkoomat, esim. pehmeäkudos- ja luusarkoomat ja hematologiset pahanlaatuisuudet, kuten esimerkiksi leukemiat.

20 Uusien yhdisteiden sytotoksisiteetti testattiin mufin L1210 -leukemiasoluja kohtaan. Solut saatiin tuumoreista ja viljeltiin soluviljelmissä. Sytotoksisteetti määritettiin laskemalla elossa olevat solut 48 tunnin kasvun ja 4 tunnin käsittelyn jälkeen. Kasvua käsitellyissä viljelmissä verrattiin vertailuviljelmiin. ID_{50} -arvot (annokset, jotka pystyvät inhiboimaan 50 % solukasvusta verrattuna kontrolliryhmään), laskettiin käyristä, jotka osoittavat annoksen ja tehon suhdetta.

Taulukko

	Yhdiste	ID ₅₀ μ /ml L 1210 leukemiasoluja
5	Distamysiini A	180
	FCE 25289	0,045
	FCE 24813	8,8
	FCE 24701	70
10	FCE 24663	16
	FCE 24599	7
	FCE 25291	0,008
	FCE 24662	0,06
	FCE 24603	19
15	FCE 25550	0,45
	FCE 25486	0,036

FCE 25289: N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-(oksiraanikarboks-
20 amido)pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A-hydrokloridi;
FCE 24813: β -[N-metyyli-4-[N-metyyli-3-[3-(2-kloorietyy-
li)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karb-
oksamido]propionamidiini-hydrokloridi;
FCE 24707: 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(3-
25 metyyli-3-nitrosoureido)pyrroli-2-karboksiamido]propyyli-
dimetyyliamiini-hydrokloridi;
FCE 24663: 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyy-
li)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksiamido]pyrroli-2-
karboksamido]propyylidimetyyliamiimi-hydrokloridi;
30 FCE 24599: 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-
metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-
karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksami-
do]pyrroli-2-karboksamido]pyrrolidimetyyliamiini-hydro-
kloridi;

FCE 25291: N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A-hydrokloridi;

5 FCE 24662: N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-[N,N-bis(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A-hydrokloridi;

FCE 24603: B-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-hydrokloridi;

10 FCE 25550: 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyli-dimetyyliamiini-hydrokloridi;

15 FCE 25486: B-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]etyyli-[2-imidatsoli]-hydrokloridi.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan antaa tavanomaisia teitä, esimerkiksi ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, esim. laskimoruiskeena tai -infuusiona, lihakseen, ihon alaisesti, ulkonaisesti tai suun kautta. Annostus riippuu potilaan iästä, painosta ja tilasta sekä antamistavasta.

25 Esimerkiksi sopiva annos suun kautta annettavaksi aikuisille ihmisille voi vaihdella välillä noin 0,1 - 100 mg annosta kohti, joka annetaan 1 - 4 kertaa päivässä.

Valmistetut farmaseuttiset valmisteet sisältävät kaavan I mukaisen yhdisteen aktiivisena aineosana yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

30 Farmaseuttiset valmisteet valmistetaan tavallisesti noudattaen tavanomaisia menetelmiä, ja ne annetaan farmaseuttisesti sopivassa muodossa.

35 Esimerkiksi laskimoruiskeena tai -infuusiona käytettävät liuokset voivat sisältää kantaja-aineena esimer-

kiksi steriiliä vettä tai ne voivat edullisesti olla steriilejä isotonisia suolavesiliuoksia.

5 Lihasruiskeina käytettävät suspensiot tai liuokset voivat sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen, esim. steriiliä vettä, oliiviöljyä, etyylioleaattia, glykoleja, esim. propyleeniglykolia, ja haluttaessa sopivan määrän lidokaiinihydrokloridia.

10 Ulkonaisesti käytettävissä valmisteissa, esim. voiteissa, liuoksissa ja tahnoissa, jotka on tarkoitettu ihotautilien hoitoon, aktiivinen aineosa voidaan sekoittaa tavanomaisiin rasvaisiin täyteaineisiin tai emulgoimisaineisiin.

15 Suun kautta annettavat, kiinteässä muodossa, esim. tabletteina ja kapsелеina olevat valmisteet voivat sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen kanssa laimennusaineita, esim. laktoosia, dekstroosia, sakkaroosia, selluloosaa, maissitärkkelystä ja perunatarkkelystä; liukastavia aineita, esim. piidioksidia, talkkia, steariinihappoa, magnesium- tai kalsiumstearaattia ja/tai polyetyleeniglykoleja, sideaineita, esim. tärkkelyksiä, arabikumeja, gelatiinia, metyyliiselluloosaa, karboksimeytyyliiselluloosaa ja polyvinyylipyrrolidonia; hajotusaineita, esim. tärkkelystä, algiinihappoa, alginaatteja ja natriumtärkkelysglykolaattia; 25 kuohuseoksia; väriaineita; vaahdotusaineita; kostutusaineita, esim. lesitiiniä, polysorbaatteja, lauryylisulfaatteja; ja yleensä myrkyttömiä ja farmakologisesti inaktiivisia aineita, joita käytetään farmaseuttisissa valmisteissa. Mainitut farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi sekoitus-, granulointi-, tablettien valmistus-, sokerilla päällystys- tai kalvolla päällystysmenetelmillä. 30

Seuraavat esimerkit kuvaavat, mutta eivät rajoita keksintöä.

35 Lyhenteet DMSO, THF, CDI, DMF, DCC, DCU ja ACOH tarkoittavat samassa järjestyksessä dimetyylisulfoksidia,

tetrahydrofuraania, karbonyylidi-imidatsolia, dimetyyli-formamidia, disykloheksyylikarbodi-imidiä, disykloheksyyliureaa ja etikkahappoa.

Esimerkki 1

5 Sekoitettuun vesiliuokseen, jossa oli N,N-dimetyyliaminopropyyliamiinia (2,03 g 40 ml:ssa vettä) ja natriumbikarbonaattia (3,36 g) huoneen lämpötilassa, lisättiin liuos, jossa oli N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksyylihappokloridia (4 g) 5 ml:ssa bentseeniä. Saatua seosta
10 sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin bentseenillä (2 x 50 ml). Kuivatut orgaaniset uutteet konsentroidtiin tyhjiössä ja jäännös kiteytettiin petrolieetteristä, jolloin saatiin 3,5 g puhdasta 3-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiinia valkeina
15 neulasina; sp. 118 - 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); 7,73 (1H, d); 8,08 (1H, bd); ja 8,35 (1H, bt).

20 Esimerkki 2

 Esimerkin 1 yhdiste (3,4 g) liuotettiin etanoliin (40 ml) ja laimennettiin kloorivetyhappoon (20 ml) ja pelkistettiin Pd-katalyytin (5 % hiilellä) avulla H₂-paineessa (50 psi) Parr'in laitteessa. Lisättiin vettä (20 ml) ja
25 katalyytti suodatettiin pois. Saatu liuos konsentroidtiin ja jäännös liuotettiin veteen (40 ml). Lisättiin natriumbikarbonaattia (4 g) ja sen jälkeen liuosta, jossa oli N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksyylihappokloridia (2,8 g) 20 ml:ssa bentseeniä. Saatua seosta sekoitettiin noin 2
30 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja uutettiin sitten kloroformilla. Kuivatut orgaaniset uutteet konsentroidtiin tyhjiössä ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla (CHCl₃/EtOH/NH₄OH; 75:25:0,6), jolloin saatiin
35 4,7 g 3-[N-metyyli-4-(N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido)pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiiniakeltaisena kiinteänä aineena; sp. 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, br); ja 8,80 (1H, bs).

5 Vastaavalla menetelmällä voidaan saada seuraavat yhdisteet:

3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyli-
dimetyyliamiini; sp. 175 °C (haj.).

10 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, bs); 9,95 (1H, bs); ja 10,26 (1H, bs).

15 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyli-
dimetyyliamiini; sp. 195 °C (haj.).

20 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); ja 10,25 (1H, s).

25 β-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-hydrokloridi;

β-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-hydrokloridi; ja

30 β-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-hydrokloridi.

Esimerkki 3

35 β-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-hydrokloridia (900 mg), joka oli liuotettu liuotinseokseen, jossa oli

150 ml etanolia, 75 ml vettä ja 9 ml 2N HCl:a, hydrattiin Parr'in laitteessa 45 min ajan 45 psi:n H₂-paineessa huoneen lämpötilassa käyttäen Pd-katalyyttiä (10 % hiilellä). Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin tyh-
 5 jössä, jolloin saatiin 930 mg raakaa 8-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-aminopyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-dihydrokloridia. Jäännös liuotettiin metyylialkoholiin (60 ml), jäähdytettiin -20 °C:seen ja sitä käsiteltiin 12 ml:lla etyleenioksidia. 15 min kulut-
 10 tua lämpötilan annettiin nousta ja seos jätettiin huoneen lämpötilaan yön ajaksi. Liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin, sen jälkeen kun oli kromatografoitu käyttäen SiO₂:a, joka oli pesty HCl:lla, 800 mg puhdasta 8-{N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis-(2-hydroksietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-
 15 hydrokloridia.

Massaspektri: m/e 419 (M⁺); 420 (M⁺ +1).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,63 (2H, t); 2,90 - 3,80 (10H, m); 4,55 (2H, br); 6,30 (1H, d); 6,52 (1H, d); 6,92 (1H, d);
 20 7,12 (1H, d); 8,20 (1H, t); 8,70 (2H, bs); 9,01 (2H, bs); ja 9,63 (1H, s).

UV (95-%:inen EtOH): λ_{max} 245, ε = 16,352;
 292, ε = 15,070

Vastaavalla menetelmällä voidaan saada seuraavat yhdisteet:

25 N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-[N,N-bis-(2-hydroksietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A-hydrokloridi;

30 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis-(2-hydroksietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi;

35 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis-(2-hydroksietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi; ja

5

Esimerkki 4

10

15

25

yhdisteet:

30

35

N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-[N,N-bis-(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]distamysiiniA-hydrokloridi,

5 NMR (DMSO-d₆) 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, br); 9,00 (2H, br); 9,70 (1H, bs); ja 9,90 (2H, s);

10 N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis-(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A-hydrokloridi;

15 N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis-(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A-hydrokloridi;

3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis-(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini-hydrokloridi;

20 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis-(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini-hydrokloridi; ja

25 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N,N-bis-(2-kloorietyyliamino)]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiini-hydrokloridi.

Esimerkki 5

Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli β-[N-metyyli-4-(N-metyyli-4-aminopyrroli-2-karboksamido)pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-dihydrokloridia (0,404 g) 5 ml:ssa DMF:a ja 320 mg 2,4,5-trikloorifenyyli-N-metyyli-N-nitrosokarbamaattia [valmistettu julkaisun J. Med. Chem. 25, (1982), s. 178 mukaisesti], lisättiin tipoittain liuos, jossa oli di-isopropyylietyyliamiinia (0,164 ml) 8 ml:ssa DMF:a. Saatua liuosta sekoitettiin tunnin ajan 0 °C:ssa. Reaktioseos konsentroitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla, jolloin saatiin

35

251 mg 8-[N-metyyli-4-(3-metyyli-3-nitrosoureido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-hydrokloridia.

UV (95-%:inen EtOH) λ max 241, ϵ = 21,611

5 293, ϵ = 28,207

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3 500 - 2 800; 2 500 - 2 200, 1 450, 970 ja 650.

10 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, br); 8,97 (2H, br); 9,91 (2H, b); ja 10,61 (1H, bs).

Vastaavalla menetelmällä voidaan saada seuraavat yhdisteet:

15 8-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureidopyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-hydrokloridi,

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); ja 8,55 - 10,72 (6H, m);

20 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-metyyli-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyli-dimetyyliamiini-hydrokloridi;

25 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi,

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); ja 8,93 - 9,75 (3H, m);

30 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(3-metyyli-3-nitrosoureido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi,

35 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); ja 9,85 - 10,70 (3H, m);

- 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi, NMR (DMSO- d_6) 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); ja 9,80 - 10,8 (3H, m);
- N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-(3-metyyli-3-nitrosoureido)pyrroli-2-karboksamido]distamysiiniA-hydrokloridi;
- N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]distamysiiniA-hydrokloridi;
- 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(3-metyyli-2-nitrosoureido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi, NMR (DMSO- d_6) 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); ja 9,88 - 10,70 (4H, t);
- 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitrosoureido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi,
- NMR (DMSO- d_6) δ : 1,90 (2H, m); 2,60 (6H, s); 2,875 (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, bs); 9,70 (1H, s); 9,77 (1H, s); ja 10,48 (1H, s);
- B-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(oksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-hydrokloridi;
- 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(oksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyli-dimetyyliamiini-hydrokloridi; ja

3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(oksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini.

Esimerkki 6

- 5 Liuokseen, jossa oli (2R,3R)-3-metyylioksiraanikarboksyylihappoa (765 mg) kuivassa THF:ssa (20 ml) jäähdytettynä -20 °C:seen, lisättiin N-metyylimorfoliinia (0,825 ml) ja sitten pivaloyylikloridia (0,920 ml). Saatua suspensiota sekoitettiin -20 °C:ssa 20 min ajan, jonka jälkeen se lisättiin jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 2,6 g
- 10 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-aminopyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamidiini-dihydrokloridia DMF:ssa (50 ml) ja NaHCO₃:a (0,4 g). Seosta sekoitettiin 30 minuutin
- 15 ajan 0 °C:ssa ja sitten 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuottimet haihdutettiin tyhjössä kuiviin ja jäännös kromatografoitiin käyttäen SiO₂:a (liuotin: CHCl₃/CH₃OH/2N HCl; 100:100:1), jolloin saatiin 1,4 g 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[3-metyyli-(2R,3R)-oksiraanikarboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridia.
- 20 NMR (DMSO-d₆) δ: 1,25 (3H, d); 3,3 (1H, m); ja 3,60 (1H, d); [J = 4,7 Hz (cis)].

- 25 Vastaavalla menetelmällä voidaan saada seuraavat yhdisteet:

N-deformyyli-N-[N-metyyli-4-(oksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A-hydrokloridi;

- 30 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-oksiraanikarboksamido]pyrroli-2-karboksamido]-pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi;

B-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-(syklopropyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamidiini-hydrokloridi;

3- β -N-metyyli-4-N-metyyli-4-(syklopropyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiinihydrokloridi;

5 3- β -N-metyyli-4-N-metyyli-4-N-metyyli-4-(syklopropyyli-karboksamido)pyrroli-2-karboksamido/propyyli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiinihydrokloridi;

N-deformyyli-N- β -N-metyyli-4-(syklopropyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/distamysiini A-hydrokloridi;

10 3- β -N-metyyli-4-N-metyyli-4-N-metyyli-4-N-metyyli-4-(syklopropyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/propyyli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiinihydrokloridi;

15 β -N-metyyli-4-N-metyyli-4-(3-metyylioksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/propionamidiinihydrokloridi;

3- β -N-metyyli-4-N-metyyli-4-(3-metyylioksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/propyyli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiinihydrokloridi;

20 3- β -N-metyyli-4-N-metyyli-4-N-metyyli-4-(3-metyylioksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/propyyli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiinihydrokloridi;

N-deformyyli-N- β -N-metyyli-4-(3-metyylioksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/distamysiini A-hydrokloridi;

25 3- β -N-metyyli-4-N-metyyli-4-N-metyyli-4-N-metyyli-4-(3-metyylioksiraanikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/propyyli-2-karboksamido/propyyli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiinihydrokloridi;

30 β -N-metyyli-4-N-metyyli-4-(2-kloorietyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/propionamidiinihydrokloridi;

3- β -N-metyyli-4-N-metyyli-4-(2-kloorietyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/propyyli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiinihydrokloridi;

35 3- β -N-metyyli-4-N-metyyli-4-N-metyyli-4-(2-kloorietyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido/propyyli-2-karboksamido/propyyli-2-karboksamido/propyylidimetyyliamiinihydrokloridi;

N-deformyyli-N-/[N-metyyli-4-(2-kloorietyylikarboksamido)-pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A-hydrokloridi;

3-/[N-metyyli-4-/[N-metyyli-4-/[N-metyyli-4-/[N-metyyli-4-(2-kloorietyylikarboksamido)pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiinihydrokloridi;

β -/[N-metyyli-4-/[N-metyyli-4-/[1-(atsiridiini)karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propionamiidiinihydrokloridi;

3-/[N-metyyli-4-/[N-metyyli-4-/[1-(atsiridiini)karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiinihydrokloridi;

3-/[N-metyyli-4-/[N-metyyli-4-/[N-metyyli-4-/[1-(atsiridiini)karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiinihydrokloridi,

NMR (DMSO- d_6) 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); ja 9,91 (2H, s).

N-deformyyli-N-/[N-metyyli-4-/[1-(atsiridiini)karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]distamysiini A-hydrokloridi;

NMR (DMSO- d_6) 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, br); 9,70 (1H, br); ja 9,88 (3H, br).

3-/[N-metyyli-4-/[N-metyyli-4-/[N-metyyli-4-/[1-(atsiridiini)karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyyliidimetyyliamiinihydrokloridi.

NMR (DMSO- d_6) 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, s); 8,19 (1H, bt); 9,88 (1H, bs); 9,91 (2H, bs); ja 9,96 (1H, bs).

Esimerkki 7

Sekoitettuun vesiliuokseen, jossa oli 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-aminopyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridia (2,3 g 200 ml:ssa vettä) ja natriumbikarbonaattia (1,5 g), lisättiin liuos, jossa oli N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksyylihappokloridia (1,0 g) 25 ml:ssa THF:a huoneen lämpötilassa.

Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ja sekoitettiin 2 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin tyhjöissä, jäännös otettiin talteen veteen, pH säädettiin arvoon 13 2N NaOH:lla ja uutettiin kloroformin ja metanolin seoksella (70:30). Kuivatut orgaaniset uutteen konsentroidtiin tyhjöissä ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 70:30:1), jolloin saatiin 2,6 g 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiinia keltaisena kiinteänä aineena; sp. 195 °C (haj.).

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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); ja 10,25 (1H, s).

Vastaavalla menetelmällä voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini,

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,68 (2H, m); 2,32 (6H, s); 3,81 (3H, s); 3,88 (9H, bs); 3,97 (3H, s), 6,8 - 7,3 (8H, s); 7,60 (1H, d); 8,04 (1H, bt); 8,18 (1H, d); ja 9,85 - 10,27 (4H, b, ss, NH);

ja 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini,

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,68 (2H, m); 2,32 (6H, s); 3,81 (3H, s); 3,88 (9H, bs); 3,97 (3H, s); 6,8 - 7,3 (8H, m); 7,60 (1H, d); 8,04 (1H, bt); 8,18 (1H, d); ja 9,85 - 10,27 (4H, b, ss, NH).

Esimerkki 8

3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiinia (800 mg) liuotettiin liuotinseokseen, jossa oli CH_3OH :a (70 ml), vettä (30 ml) ja 1N HCl:a (3 ml), ja pelkistettiin käyttäen Pd-katalyyttiä (10 % hiilellä) H_2 -paineessa (50 psi).

Katalyytti suodatettiin pois, saatu liuos konsentroitiin tyhjiössä ja jäännös kiteytettiin etyyliasetaatti/etanolista, jolloin saatiin 760 mg 3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-nitropyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]-pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridia;

NMR (DMSO- d_6) 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, bt); 8,87 (1H, bs); 9,91 (1H, bs); 10,09 (1H, bs); ja 10,2 (3H, b, NH^+).

Vastaavalla menetelmällä voidaan saada seuraavat yhdisteet:

3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-aminopyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi;

3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-aminopyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi;

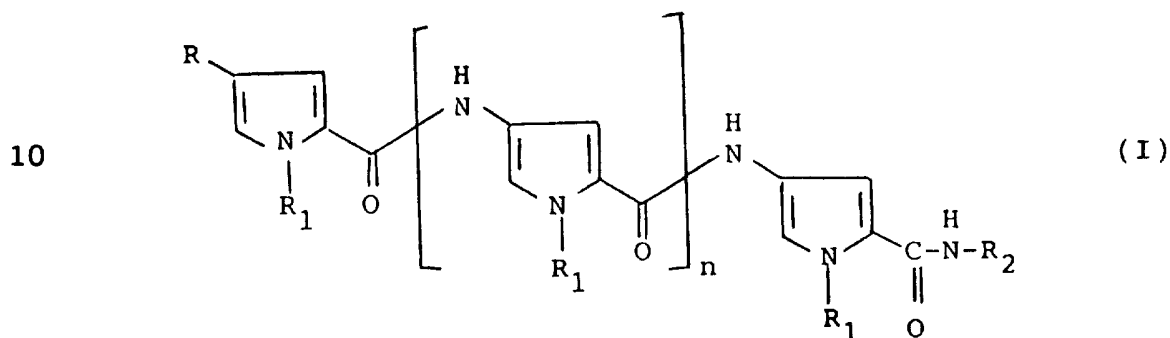
3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-aminopyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi; ja

5

3-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-[N-metyyli-4-aminopyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]pyrroli-2-karboksamido]propyylidimetyyliamiini-hydrokloridi.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I
mukaisten poly-4-aminopyrroli-2-karboksamidojohdannaisten
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmis-
tamiseksi,



15 jossa kaavassa

n on 0 tai jokin kokonaisluku 1 - 4;

R on a) $-NHR_3$,

jossa R_3 on

20 a') $-CON(NO)R_4$, jolloin R_4 on C_{1-4} -alkyyli,
joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla; tai

b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, jolloin R_5 on halogeeni, ok-
siranyyli, metyylioksiranyyli tai atsiridinyyli; ja m on
0, 1 tai 2; tai

25 b) $-NR_6R_7$, jossa R_6 ja R_7 ovat kumpikin halogeeni-
substituoitu alkyyli;

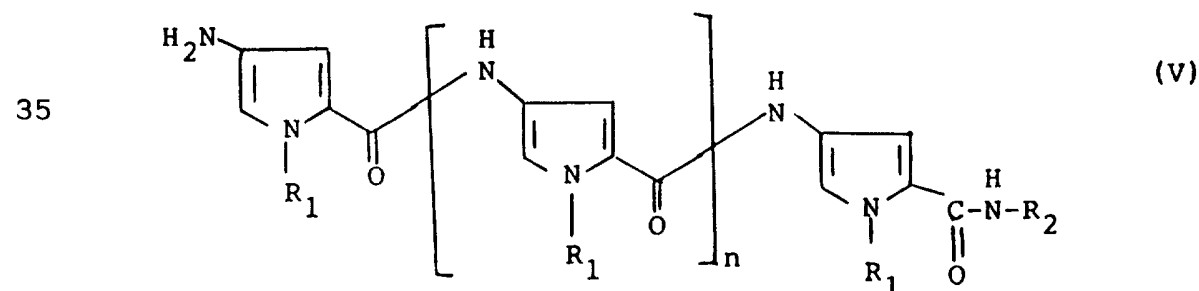
kukin R_1 on toisistaan riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli;

R_2 on C_{1-6} -alkyyli, joka päättyy emäksiseen tai happamaan
ryhmään, joka voi olla di- C_{1-6} -alkyyliamino-, amidino- tai
imidatsoliryhmä; sillä edellytyksellä, että n ei ole 1,

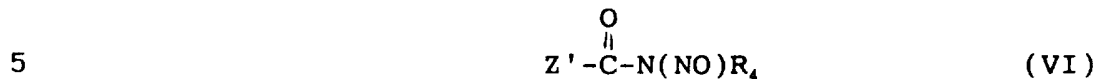
30 kun R_2 on $-CH_2CH_2C(NH_2)NH$;

tunnetaan siitä, että

a) kaavan V mukainen yhdiste



jossa n , R_1 ja R_2 ovat edellä määriteltäviä, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa



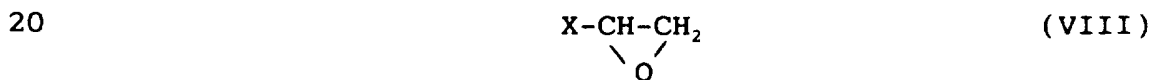
jossa R_4 on edellä määriteltäviä ja Z' on poistuva ryhmä; tai

10 b) kaavan V mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_2 ja n ovat edellä määriteltäviä, saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa

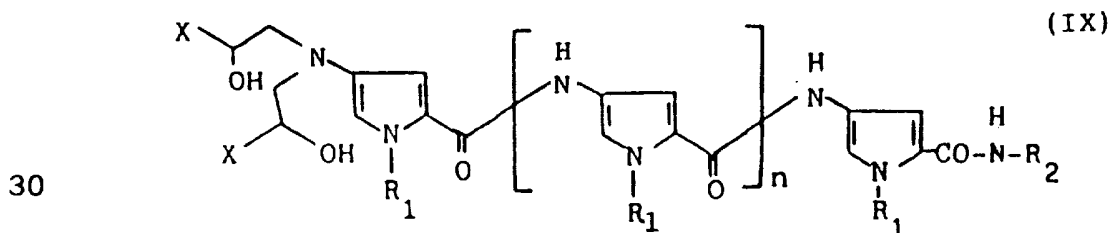


15 jossa R_5 ja m ovat edellä määriteltäviä ja Z on poistuva ryhmä; tai

c) kaavan V mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_2 ja m ovat edellä määriteltäviä, saatetaan reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa



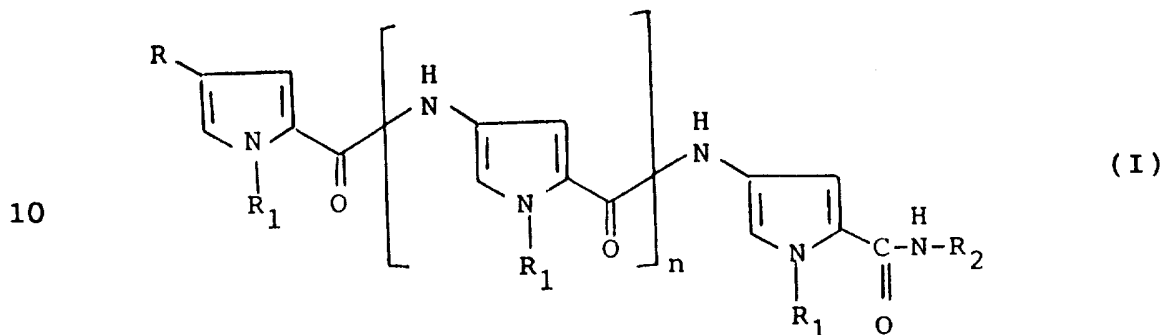
jossa X on vety tai C_{1-2} -alkyyli, jolloin saadaan kaavan IX mukainen yhdiste



35 jossa R_1 , R_2 ja n ovat edellä määriteltäviä ja kumpikin X merkitsee samaa kuin kaavassa VIII, ja halogenoidaan kaavan IX mukainen yhdiste, ja haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste muutetaan suolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara poly-4-aminopyrrol-2-karboxamidderivat med formeln I och deras farmaceutiskt godtagbara salt



vari

n betecknar 0 eller ett heltal 1 - 4;

15 R betecknar

a) $-NHR_3$,

vari R_3 betecknar

a') $-CON(NO)R_4$, varvid R_4 betecknar C_{1-4} -alkyl, som eventuellt är substituerad med halogen; eller

20 b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, varvid R_5 betecknar halogen, oxiranyl, metyloxiranyl eller aziridinyll; och m är 0, 1 eller 2; eller

b) $-NR_6R_7$, vari R_6 och R_7 vardera betecknar 2-halogensubstituerad alkyl;

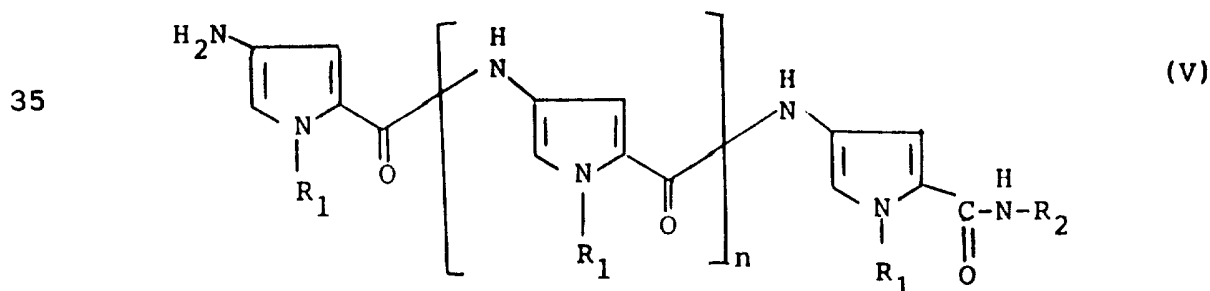
25 varthdera R_1 betecknar självständigt väte eller C_{1-4} -alkyl;

R_2 betecknar C_{1-6} -alkyl med en terminal basisk eller sur grupp, som kan utgöras av en di- C_{1-6} -alkylamino-, amidino- eller imidazolgrupp; under förutsättning att n ej är 1 när

30 R_2 betecknar $-CH_2CH_2C(NH_2)NH$;

k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln V



5



10

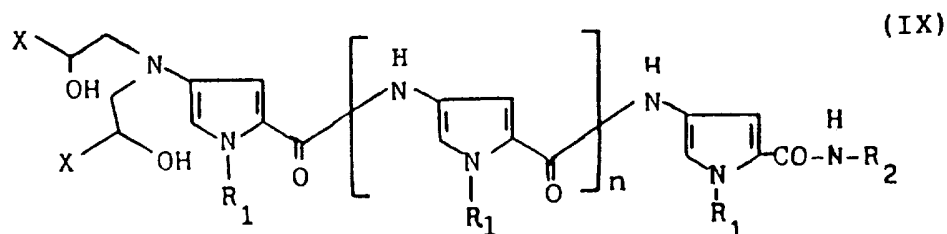
15

c) en förening med formeln V, vari R_1 , R_2 och m är definierade ovan, bringas att reagera med en förening med formeln (VIII)



25

30



35

vari R_1 , R_2 och n är definierade ovan och vardera X betecknar samma som i formeln VIII, och föreningen med formeln IX halogeneras, och om så önskas, omvandlas föreningen med formeln I till ett salt.