



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 297 638 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 207/34
C 07 D 403/12
C 07 D 403/14
A 61 K 31/395

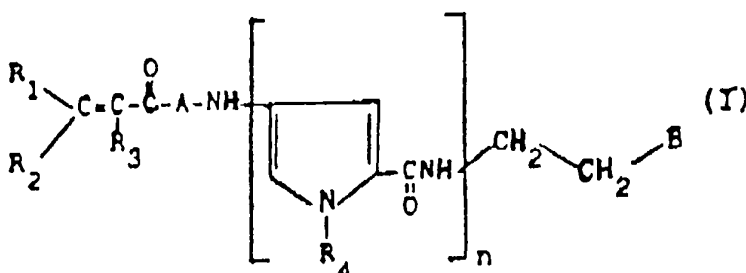
DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 344 123 3	(22)	20.09.90	(44)	16.01.92
(71)	siehe (73)				
(72)	Mongelli, Nicola; Biasoli, Giovanni; Capolongo, Laura; Pezzoni, Gabriella, IT				
(73)	Farmitalia Carlo Erba S. r. l., Via Carlo Imbonati, 24, 20159 Milano, IT				
(74)	Kraus, Weisert & Partner, Rechtsanwälte und Patentanwälte, Thomas-Wimmer-Ring 15, W - 8000 München 22, DE				
(54)	Acryloyl-substituierte Pyrrolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate				

(55) Pyrrolderivate; Verfahren; Herstellung; Antitumormittel

(57) Die Erfindung betrifft Acryloyl-substituierte Pyrrolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate. Beschrieben werden neue Acryloyl-substituierte Pyrrolderivate, der allgemeinen Formel (I), die cytostatische Eigenschaften gegenüber Tumorzellen zeigen. Formel (I)



1 2

1 2



1 2



1 2



1 2



1 2

1 1

1 1

1 1

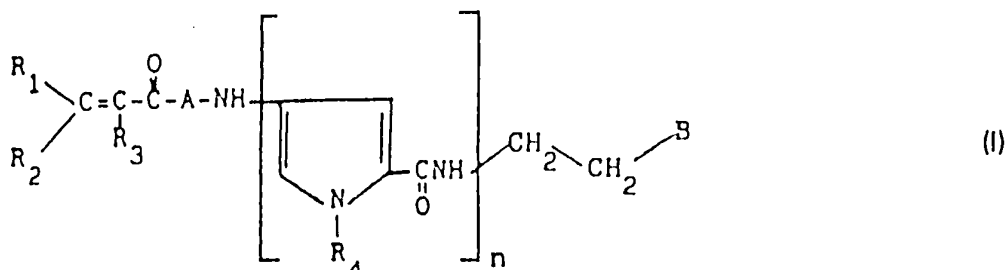


1 1

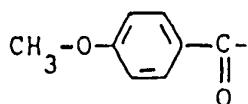
1 1

2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propionamidin; N-Deformyl-N-(4-(α -bromacrylamido)-benzoyl)-distamycin A; 3-(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -chloracrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propyl-dimethylamin sowie den pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon ausgewählt ist.

4. Verfahren zur Herstellung eines Acryloyl-substituierten Pyrrolderivats der allgemeinen Formel (I)

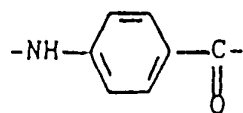


worin n eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist; R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils für Wasserstoff, Halogen, -CN, -NO₂, C₁-C₄-Alkyl, oder eine Gruppe

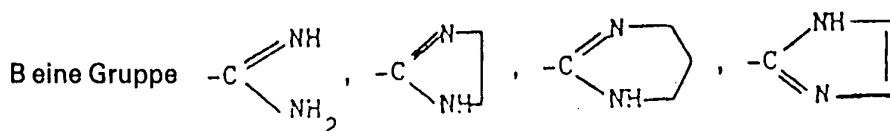


stehen, R₃ für Wasserstoff, Halogen, -CN, oder -NO₂ steht; jedes R₄ unabhängig für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht;

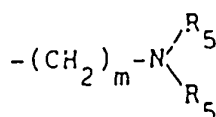
A eine Bindung, eine Gruppe



oder eine Gruppe -NH-Het-CO-, worin Het ein gesättigter oder ungesättigter fünfatomiger oder sechsatomiger heteromonocyclischer Ring ist, darstellt; und

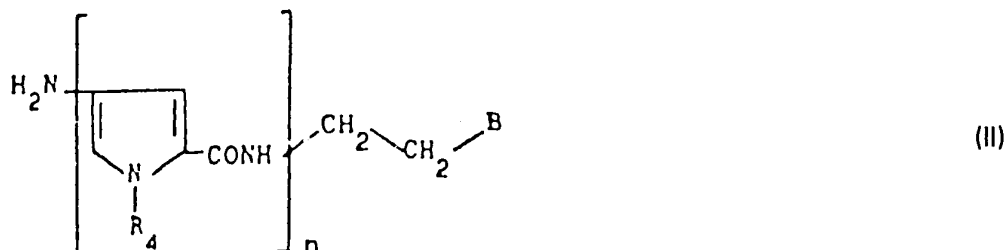


oder



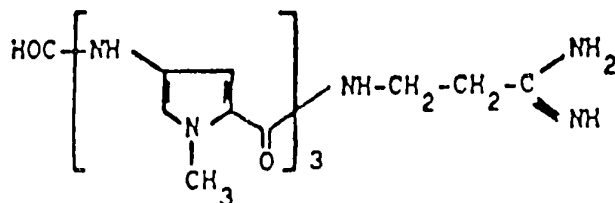
ist, worin m den Wert 1, 2 oder 3 hat und jedes R₅, unabhängig, eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist; oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, gekennzeichnet dadurch, daß man

A) eine Verbindung der Formel (II)



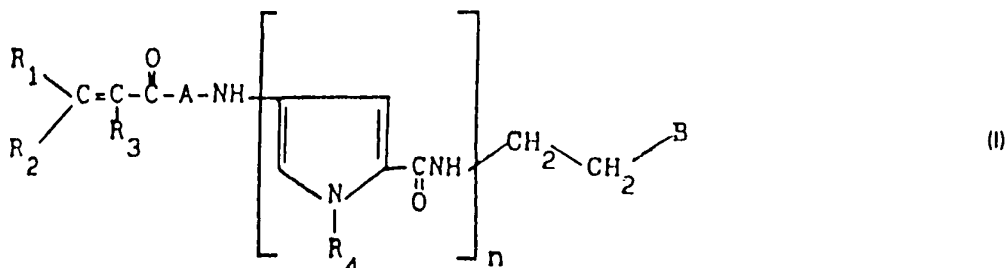
worin n, R₄ und B wie oben definiert sind, oder ein Salz davon, mit einer Verbindung der Formel (III)

$$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C = C - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - A - X \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \quad \begin{array}{c} \\ \\ R_3 \end{array} \quad (III)$$

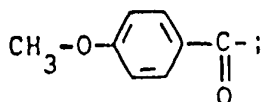


Distamycin A wird beispielsweise in Nature 203, 1064 (1964) beschrieben.

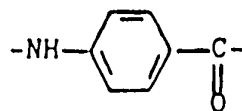
Gegenstand der Erfindung sind Acryloyl-substituierte Pyrrollderivate der allgemeinen Formel (I)



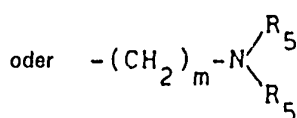
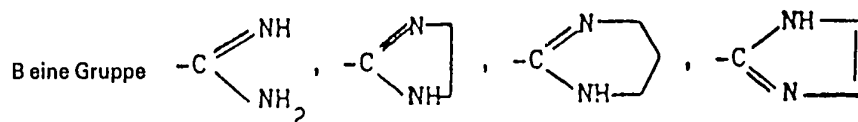
worin n eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist; R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, C_1 - C_4 -Alkyl, oder eine Gruppe



stehen, R_3 für Wasserstoff, Halogen, $-\text{CN}$, oder $-\text{NO}_2$ steht; jedes R_4 unabhängig für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht; A eine Bindung, eine Gruppe



oder eine Gruppe $-\text{NH}-\text{Het}-\text{CO}-$, worin Het ein gesättigter oder ungesättigter fünfatomiger oder sechsatomiger heteromonocyclischer Ring ist, darstellt; und



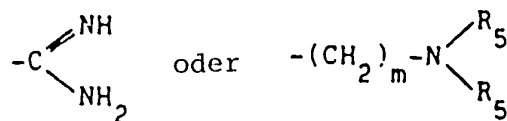
ist, worin m den Wert 1, 2 oder 3 hat und jedes R_5 , unabhängig, eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe ist.

Die Erfindung betrifft auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel (I) sowie die möglichen Isomeren, die von der Formel (I) abgedeckt werden, und zwar sowohl gesondert als auch im Gemisch.

In der oben angegebenen Formel (I) hat n vorzugsweise den Wert 3, 4 oder 5; A ist vorzugsweise eine Bindung oder eine Gruppe



oder eine Gruppe $-\text{NH}-\text{Het}-\text{CO}-$;
B ist vorzugsweise eine Gruppe



worin m vorzugsweise den Wert 1 hat und jedes R_5 Methyl ist.

Wenn A eine Gruppe $-\text{NH}-\text{Het}-\text{CO}-$ ist, worin Het einen wie oben definierten heteromonocyclischen Ring bedeutet, dann ist dieser vorzugsweise ein ungesättigter fünfatomiger oder sechsatomiger heteromonocyclischer Ring, der mindestens ein, vorzugsweise ein oder zwei, Heteroatom(e), ausgewählt aus O, S und N, enthält. Beispiele für die genannten heteromonocyclischen Ringe sind Thiophen, Thiazol, Pyridin, Isoxazol, Furan, Triazol und Imidazol.

Wenn R_1 und R_2 gleich sind, dann sind diese Substituenten vorzugsweise Wasserstoff. Wenn R_1 und R_2 verschieden sind, dann ist R_1 vorzugsweise Wasserstoff und R_2 ist vorzugsweise Halogen, wobei als Halogen Chlor oder Brom bevorzugt wird.

Wenn R_3 Halogen ist, dann ist dieser Substituent vorzugsweise Chlor oder Brom.

Vorzugsweise ist jede Gruppe R_4 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl. Am meisten wird bevorzugt, daß alle Gruppen R_4 Methyl sind.

Wie bereits festgestellt, umfaßt die vorliegende Erfindung auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel (I).

Diese Salze sind die Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren, und zwar entweder anorganischen Säuren, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure, oder organischen Säuren, wie z. B. Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Methansulfonsäure und Ethansulfonsäure.

Eine bevorzugte Klasse von erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch Verbindungen der Formel (I) gegeben, bei denen n den Wert 3, 4 oder 5 hat;

A eine Bindung oder die Gruppe $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-$ ist;

B eine Gruppe $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ oder $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

R_1 und R_2 Wasserstoff sind;

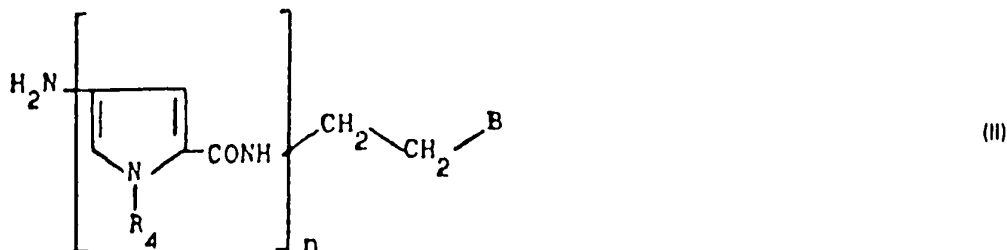
R_3 Chlor oder Brom ist und R_4 für Methyl steht, insbesondere in der Form der Salze mit Salzsäure.

Spezielle Beispiele für bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung, insbesondere in der Form der Salze mit Salzsäure sind die folgenden Verbindungen:

N-Deformyl-N-(α -chloracryloyl)-distamycin A; β -(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -chloracrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propionamidin; N-Deformyl-N-(α -bromacryloyl)-distamycin A; β -(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -bromacrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propionamidin; β -(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -bromacrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propionamidin; N-Deformyl-N-(4-(α -bromacrylamido)-benzoyl)-distamycin A; 3-(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -chloracrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propyl-dimethylamin.

Die Verbindungen der Formel (I) werden durch ein Verfahren hergestellt, das gekennzeichnet dadurch ist, daß man

A) eine Verbindung der Formel (II)

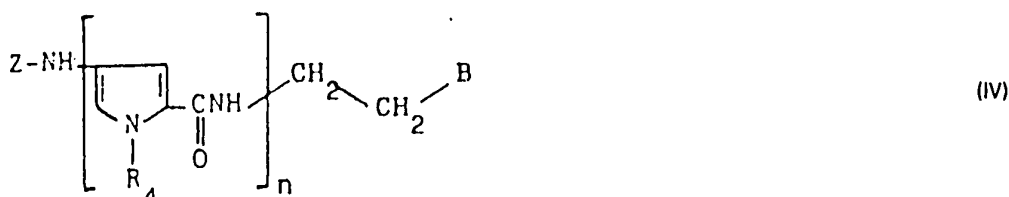


worin n , R_4 und B wie oben definiert sind, oder ein Salz davon, mit einer Verbindung der Formel (III)



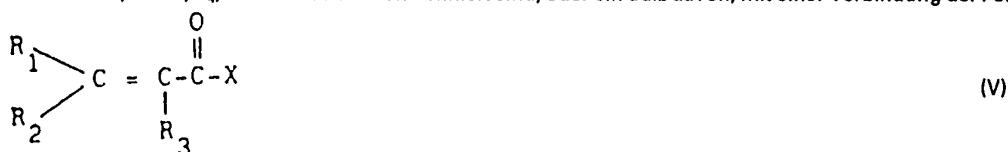
worin R_1 , R_2 , R_3 und A wie oben definiert sind und X Hydroxy oder eine Austrittsgruppe ist, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon umsetzt; oder

B) eine Verbindung der Formel (IV)

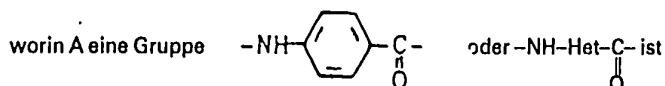


worin Z $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-$

oder $\text{H}_2\text{N-Het-CO-}$ ist, und n , R_1 , B und Het wie oben definiert sind, oder ein Salz davon, mit einer Verbindung der Formel (V)



worin R_1 , R_2 , R_3 und X wie oben definiert sind, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (I),



oder eines Salzes davon umsetzt.

Die Austrittsgruppe X in den Verbindungen (III) und (V) kann beispielsweise Halogen, und zwar insbesondere Chlor, oder eine andere verdrängbare Gruppe, wie beispielsweise 2,4,5-Trichlorphenoxy, 2,4-Dinitrophenoxy, Succinimido-N-oxy, Imidazolyl, Pivaloyloxy, $[(\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3)]$

oder Ethyloxyformiat $(-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Et})$

oder Isopropoxyformiat $(-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ sein.

Eine resultierende Verbindung der Formel (I) kann gewünschtenfalls in ein pharmazeutisch annehmbares Salz umgewandelt werden.

Die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel (II) und einer Verbindung der Formel (III), worin X für $-\text{OH}$ steht, wird vorzugsweise bei einem Molverhältnis von (II):(III) von 1:1 bis 1:2 in einem organischen Lösungsmittel, wie z. B.

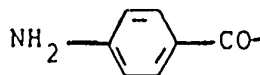
Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphotriamid, Dimethylacetamid oder, vorzugsweise, Dimethylformamid, oder ihren wäßrigen Gemischen, in Gegenwart einer organischen Base, wie z. B. Triethylamin oder Diisopropyl-ethylamin oder einer anorganischen Base, wie z. B. Natriumbicarbonat und eines Kondensationsmittels, wie z. B. N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid oder, vorzugsweise, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid durchgeführt. Die Reaktionstemperatur kann von etwa -10°C bis etwa 50°C und die Reaktionszeit von etwa 1 bis etwa 12 Stunden variieren.

Die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel (II) und einer Verbindung der Formel (III), worin X eine Austrittsgruppe, z. B. 2,4,5-Trichlorphenoxy oder Succinimido-N-oxy oder Imidazolyl ist, wird üblicherweise bei einem Molverhältnis von (II):(III) von 1:1 bis 1:2 in einem organischen Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid oder Pyridin, und in Gegenwart einer organischen Base, z. B. Diisopropylethylamin, bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 25°C und über einen Zeitraum von etwa 2 Stunden bis etwa 10 Stunden durchgeführt. Ähnliche Reaktionsbedingungen können angewandt werden, wenn X in der Verbindung (III) ein Halogenatom ist. Die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel (IV) und einer Verbindung der Formel (V) kann bei analogen Bedingungen wie oben für die Reaktion zwischen Verbindungen der Formel (II) und Verbindungen der Formel (III) mit den entsprechenden Bedeutungen von X angegeben, durchgeführt werden.

Die nach den oben beschriebenen Verfahrensweisen hergestellten Verbindungen der Formel (I) können durch herkömmliche Methoden, wie beispielsweise Kieselgel- oder Aluminiumoxid-Säulenchromatographie und/oder durch Umkristallisation aus organischen Lösungsmitteln, wie niederen aliphatischen Alkoholen oder Dimethylformamid gereinigt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannte Verbindungen oder sie können nach bekannten Methoden aus bekannten Verbindungen hergestellt werden: vgl. z. B. Arcamone et al. Gazzetta Chim. Ital. 97, 1097 (1967).

Die Verbindungen der Formel (IV) können nach Methoden hergestellt werden, die in der organischen Chemie bekannt sind. Insbesondere können beispielsweise Verbindungen der Formel (IV), bei denen Z eine Gruppe



ist, dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel (II) mit p-Nitrobenzoyl-chlorid umsetzt und die so erhaltene Nitroverbindung nach bekannten Methoden reduziert.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannte Verbindungen oder sie können nach Standardmethoden hergestellt werden, wie sie beispielsweise in J.C.S. 1947 – 1032 und JACS 62, 3495 (1940) beschrieben werden.

So können z. B. Verbindungen der Formel (III), bei denen A für



steht, durch Umsetzung von p-Aminobenzoesäure mit dem aktivierten Acrylsäurederivat auf herkömmliche Weise hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen cytostatische Eigenschaften gegenüber Tumorzellen, so daß sie als antineoplastische Mittel geeignet sein können, um beispielsweise das Wachstum von verschiedenen Tumoren, z. B. von Karzinomen, wie Brustkrebs, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Kolonkarzinom, sowie von Tumoren der Eierstöcke und des Endometriums zu hemmen. Andere Neoplasien für die die erfindungsgemäßen Verbindungen finden könnten, sind z. B. Sarcome, z. B. Weichgewebe- und Knochensarcome, und hämatologische bösartige Erkrankungen, wie z. B. Leukämien.

Die Cytotoxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde beispielsweise bei Maus-L 1210-Leukämiezellen nach folgender Verfahrensweise getestet. Zellen wurden von in vivo Tumoren abgetrennt und in einer Zellkultur aufbewahrt. Die Zellen wurden bis zum 10. Durchgang verwendet. Die Cytotoxizität wurde dadurch bestimmt, daß die überlebenden Zellen nach 4stündiger Behandlung und 48stündigem Wachstum im arzneimittelfreien Medium gezählt wurden. Die prozentuale Menge des Zellwachstums in den behandelten Kulturen wurde mit derjenigen der Kontrollen verglichen. Die ID_{50} -Werte (Dosen, die, bezogen auf die Kontrollen, 50% des Zellwachstums hemmen) wurden anhand der Dosisantwortskurven errechnet.

So wurde z. B. bei dem obigen Test für die Verbindung gemäß der Erfindung β -(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -bromacrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propionamidin, Hydrochlorid, ein ID_{50} -Wert von 0,003 μ g/ml gefunden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf übliche Weisen, beispielsweise parenteral, z. B. durch intravenöse Injektion oder Infusion, intramuskulär, subcutan, topisch oder peroral verabreicht werden.

Die Dosis hängt vom Alter, dem Gewicht und dem Zustand des Patienten sowie von dem Verabreichungsweg ab.

So kann beispielsweise eine geeignete Dosierung für die Verabreichung an den Erwachsenen im Bereich von etwa 0,05 bis etwa 100 mg pro Dosis 1–4 mal pro Tag sein.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate enthalten eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Exzipientien.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate werden üblicherweise nach herkömmlichen Methoden hergestellt und in pharmazeutisch geeigneter Form verabreicht.

So können beispielsweise Lösungen zur intravenösen Injektion oder zur Infusion als Träger, beispielsweise steriles Wasser enthalten oder sie können vorzugsweise in der Form von sterilen wäßrigen isotonischen Salzlösungen vorliegen.

Suspensionen oder Lösungen für die intramuskuläre Injektion können zusammen mit dem Wirkstoff einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, z. B. steriles Wasser, Olivenöl, Ethyloleat, Glykole, z. B. Propylenglykol und gewünschtenfalls eine geeignete Menge Lidocain-hydrochlorid enthalten.

Bei Formen für die topische Anwendung, z. B. Cremes, Lotionen oder Pasten zur Verwendung für dermatologische Behandlungen kann der Wirkstoff mit herkömmlichen öltartigen oder emulgierenden Exzipientien vermischt werden.

Die festen peroralen Formen, z. B. Tabletten und Kapseln, können zusammen mit dem Wirkstoff Verdünnungsmittel, z. B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Cellulose, Maisstärke und Kartoffelstärke; Gleitmittel, z. B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure, Magnesium oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykole; Bindemittel, z. B. Stärken, Gummiarabicum, Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon; Zerfallsmittel, z. B. Stärke, Alginsäure, Alginate, Natriumstärkeglykolat; schäumende Gemische, Farbstoffe, Süßstoffe, Befeuchtungsmittel, z. B. Lecithin, Polysorbate, Laurylsulfate, und im allgemeinen nicht-toxische und pharmakologisch inaktive Substanzen, die in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden, enthalten. Die genannten pharmazeutischen Präparate können in bekannter Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Misch-, Granulierungs-, Tablettierungs-, Zuckerbeschichtungs- oder Filmbeschichtungsverfahren.

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert.

Die Abkürzungen DMF und THF bedeuten Dimethylformamid bzw. Tetrahydrofuran.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von α -Bromacrylsäure (226 mg) in trockenem DMF (5 ml) wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (228 mg) gegeben und die resultierende Suspension wurde bei Raumtemperatur 20 Minuten lang gerührt. Das Gemisch wurde zu einer Lösung von N-Deformyl-distamycin-A-dihydrochlorid (526 mg) in DMF (10 ml) und Natriumbicarbonat (84 mg) gegeben.

Die Suspension wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum zur Trockene abgedampft. Der Rückstand wurde auf Silicagel mit Methylenchlorid:Methanol 80:20 als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch N-Deformyl-N-(α -bromacryloyl)-distamycin A, Hydrochlorid (310 mg) erhalten wurde. U. V. $\lambda_{\max}$ (EtOH 95°) (ϵ): 242 (23772), 312 (33961) nm; FD-MS: m/z 586, $M^+ + 1$; 568, $M^+ - NH_3$; 505, $M^+ - HBr$; N. M. R. (DMSO- d_6): δ 2,62 (2H, t); 3,45 (2H, m); 3,81 (3H, s); 3,85 (6H, s); 6,20 (1H, d); 6,70 (1H, d); 6,9–7,3 (6H, m); 8,18 (1H, t); 8,6 (2H, bs); 8,96 (2H, bs); 9,88 (1H, s); 9,93 (1H, s); 10,29 (1H, s).

Durch analoges Vorgehen wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

N-Deformyl-N-(α -chloracryloyl)-distamycin A, Hydrochlorid, U. V. $\lambda_{\max}$ (EtOH 95°) (ϵ): 242 (23080), 310 (32972) nm; FD-MS: m/z: 542, $M^+ + 1$; 505, $M^+ - HCl$; 524, $M^+ - NH_3$;

N. M. R. (DMSO- d_6): δ 2,65 (2H, t); 3,50 (2H, m); 3,80 (3H, s); 3,83 (3H, s); 3,84 (3H, s); 5,98 (1H, d); 6,40 (1H, d); 6,90–7,30 (6H, m); 8,20 (1H, t); 8,75 (2H, bs); 9,04 (2H, bs); 9,89 (1H, s); 9,95 (1H, s); 10,32 (1H, s).

β -(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -chloracrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propionamidin, Hydrochlorid.

U. V. $\lambda_{\max}$ (EtOH 95°) (ϵ): 244 (30055), 314 (46098) nm; FAB-MS: m/z: 664, $M^+ + 1$; 602, $M^+ - CH_2 = CCl$ -;

N. M. R. (DMSO- d_6): δ 2,62 (2H, t); 3,2–4,00 (14H, m); 5,99 (1H, d); 6,39 (1H, d); 6,90–7,30 (8H, m); 8,20 (1H, t); 8,80 (2H, bs); 9,00 (2H, bs); 9,90 (2H, s); 9,93 (1H, s); 10,30 (1H, s).

β -(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -bromacrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propionamidin, Hydrochlorid;

U. V. $\lambda_{\max}$ (EtOH 95°) (ϵ): 242 (29876), 314 (45224) nm; FAB-MS: m/z: 708, $M^+ + 1$; 628, $M^+ - Br$;

N. M. R. (DMSO- d_6): δ 2,63 (2H, t); 3,50 (2H, t); 3,80 (3H, s); 3,84 (3H, s); 3,85 (6H, s); 6,19 (1H, d); 6,69 (1H, d); 6,90–7,25 (8H, m); 8,12 (1H, t); 8,63 (2H, bs); 8,89 (2H, bs); 9,80 (1H, s); 9,83 (1H, s); 9,86 (1H, s); 10,30 (1H, s).

3-(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -chloracrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propyl-dimethylamin,

U. V. $\lambda_{\max}$ (EtOH 95°) (ϵ): 239 (29707), 313 (43738); FAB-MS: M/z: 679, $M^+ + 1$; 589, $M^+ - CH_2 = CCl - CO$ -;

N. M. R. (DMSO- d_6): δ 1,66 (2H, m); 2,17 (6H, s); 2,25 (2H, t); 3,20 (2H, m); 3,80 (3H, s); 3,83 (9H, s); 5,99 (1H, d); 6,37 (1H, d); 6,75–7,30 (8H, m); 8,03 (1H, t); 9,83 (1H, s); 9,90 (1H, s); 9,92 (1H, s); 10,23 (1H, s).

β -(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -bromacrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propionamidin, Hydrochlorid,
U.V. λ_{max} (EtOH 95°) (ϵ): 240 (34947 312 (53018);

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 2,61 (2H, t); 3,48 (2H, m); 3,82 (15H, bs); 6,21 (1H, d); 6,86 (1H, d); 6,9–7,3 (10H, m); 8,19 (1H, t); 8,73 (2H, bs); 8,93 (2H, bs); 9,90 (4H, bs); 10,28 (1H, bs).

Beispiel 2

Zu einer Lösung von (E)- β -(p-Methoxybenzoyl)- β -brom-acrylsäure (428 mg), hergestellt gemäß J. O. C. 26 755 (1961), in trockenem D.M.F. (10 ml), die auf 0°C abgekühlt war, wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (288 mg) zugegeben, und die resultierende Lösung wurde bei 0°C 20 Minuten lang gerührt.

N-Deformyl-distamycin-A-dihydrochlorid (526 mg) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 30 Minuten bei 0°C und sodann 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum zur Trockene abgedampft, und der Rückstand wurde auf Silicagel mit Methylenchlorid: Methanol 80:20 als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch N-Deformyl-N-(E)- β -(p-methoxybenzoyl)- β -bromacryloyl-distamycin A, Hydrochlorid (265 mg) erhalten wurden.

U.V. λ_{max} (EtOH 95°) (ϵ): 225 (33007), 304 (32704) nm; FAB-MS: m/z: 720, $M^+ + 1$; 511, 389, 267;

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 2,62 (2H, t); 3,48 (2H, m); 3,71 (3H, s); 3,74 (3H, s); 3,79 (3H, s); 3,81 (3H, s); 6,68 (1H, s); 6,75–7,20 (6H, m); 6,88 (2H, m); 7,25 (2H, m); 8,19 (1H, t); 8,54 (2H, bs); 8,93 (2H, bs); 9,88 (1H, s); 9,90 (1H, s); 10,30 (1H, s).

Durch analoges Vorgehen wurde folgende Verbindung erhalten:

N-Deformyl-N-(4-(α -bromacrylamido)-benzoyl)-distamycin A, Hydrochlorid,

U.V. λ_{max} (EtOH 95°) (ϵ): 241 (31387), 311 (48156) nm;

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 2,62 (2H, t); 3,45 (2H, m); 3,81 (3H, s); 3,85 (3H, s); 3,86 (3H, s); 6,34 (1H, d); 6,84 (1H, d); 6,9–7,4 (6H, m); 7,7–8,1 (4H, m); 8,20 (1H, t); 8,72 (2H, bs); 9,00 (2H, bs); 9,90 (1H, s); 9,96 (1H, s); 10,30 (1H, s); 10,56 (1H, s).

Beispiel 3

Zu einer Lösung von Acrylsäure (245 mg) in trockenem THF (10 ml), die auf –10°C abgekühlt war, wurde Triethylamin (0,47 ml) und Pivaloylchlorid (0,41 ml) zugegeben.

Die resultierende Suspension wurde bei –10°C 20 Minuten lang gerührt. Sodann wurde das Ganze zu einer gekühlten Lösung von N-Deformyl-distamycin-A-dihydrochlorid (526 mg) in DMF (10 ml) und NaHCO₃ (84 mg) gegeben.

Das Gemisch wurde 30 Minuten bei 0°C und sodann 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, und der Rückstand wurde auf Silicagel mit Methylenchlorid:Methanol 80:20 als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch N-Deformyl-N-acryloyl-distamycin A, Hydrochlorid (290 mg) erhalten wurde.

U.V. λ_{max} (EtOH 95°) (ϵ): 242 (23229), 308 (34164); FD-MS: m/z: 508, $M^+ + 1$; 490, $M^+ - \text{NH}_3$; 437.

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 2,63 (2H, t); 3,50 (2H, m); 3,81 (3H, s); 3,85 (3H, s); 3,89 (3H, s); 5,66 (1H, d d); 6,19 (1H, d d); 6,46 (1H, d d); 6,90–7,30 (6H, m); 8,20 (1H, t); 8,60–9,20 (4H, b); 9,88 (1H, s); 9,90 (1H, s); 10,18 (1H, s).

Durch analoges Vorgehen wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

N-Deformyl-N-((Z)- β -chloracryloyl)-distamycin A, Hydrochlorid.

U.V. λ_{max} (EtOH 95°) (ϵ): 243 (23254), 311 (35288) nm; FD-MS: m/z: 541, M^+ ; 505, $M^+ - \text{HCl}$; 478;

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 2,64 (2H, t); 3,50 (2H, m); 3,80 (3H, s); 3,86 (6H, s); 6,52 (1H, d); 6,89 (1H, d); 6,9–7,3 (6H, m); 8,22 (1H, t); 8,85 (4H, b t); 9,89 (1H, s); 9,93 (1H, s); 10,28 (1H, s).

N-Deformyl-N-((E)- β -chloracryloyl)-distamycin A, Hydrochlorid.

U.V. λ_{max} (EtOH 95°) (ϵ): 241 (24584), 312 (35517) nm; FD-MS: m/z: 505, $M^+ - \text{HCl}$, 478.

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 2,64 (2H, t); 3,50 (2H, m); 3,80 (3H, s); 3,86 (6H, s); 6,70 (1H, d); 7,30 (1H, d); 6,9–7,3 (6H, m); 8,22 (1H, t); 8,85 (4H, b t); 9,89 (1H, s); 9,93 (1H, s); 10,5 (1H, s).

Beispiel 4

Zu einer gerührten Lösung von N-Deformyl-distamycin-A-dihydrochlorid (2,5 g) in Wasser (30 ml) und Dioxan (40 ml) wurde vorsichtig Natriumbicarbonat (2 g) gegeben. Das Gemisch wurde auf 5°C abgekühlt und sodann unter heftigem Rühren mit einer Lösung von p-Nitrobenzoyl-chlorid (2,5 g) in Dioxan (25 ml) im Verlauf von 1 Stunde versetzt.

Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang gerührt, mit 2 N HCl auf einen pH-Wert von 4 angesäuert und sodann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Aceton (200 ml) behandelt, 1 Stunde lang gerührt und abfiltriert, wodurch N-Deformyl-N-(p-nitrobenzoyl)-distamycin-A, Hydrochlorid (2,6 g) erhalten wurden.

Beispiel 5

Die Verbindung N-Deformyl-N-(p-nitrobenzoyl)-distamycin-A, Hydrochlorid (2,6 g) wurde in einem Gemisch aus CH₃OH (150 ml) und 2 N HCl (10 ml) aufgelöst und auf einem Pd-Katalysator (10% auf Kohle) unter einem H₂-Druck (50 p. s. i.) 4 Stunden lang reduziert.

Der Katalysator wurde abfiltriert und die resultierende Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wurde mit Ethanol (10 ml) behandelt, 1 Stunde lang gerührt und filtriert, wodurch N-Deformyl-N-(p-aminobenzoyl)-distamycin A, Dihydrochlorid (2 g) erhalten wurde.

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 2,62 (2H, t); 3,45 (2H, m); 3,81 (3H, s); 3,85 (3H, s); 3,86 (3H, s); 6,90–7,40 (6H, m); 7,10–7,70 (4H, m); 8,20 (1H, t); 8,52 (3H, bs); 8,72 (2H, bs); 9,00 (2H, bs); 9,90 (1H, s); 9,96 (1H, s); 10,30 (1H, s).

Beispiel 6

Zubereitung für die intramuskuläre Injektion 20 mg/ml

Ein injizierbares pharmazeutisches Präparat kann dadurch hergestellt werden, daß man 20 g β -(N-Methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(N-methyl-4-(α -bromacrylamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-pyrrol-2-carboxamido)-propionamidin, Hydrochlorid in Wasser zur Injektion (1000 ml) auflöst und in Ampullen mit 1–5 ml einsiegelt.