



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 45457

(13) C2

(51) G 07D207/34, C07K5/00, A61K31/40,
A61K38/06, 38/07

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ДИСТАМІЦИНУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 98126575

(22) 24 04 1997

(24) 15 04 2002

(86) PCT/EP97/02158, 24 04 1997

(31) 9610079 7

(32) 14 05 1996

(33) GB

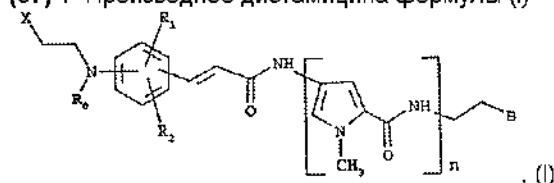
(46) 15 04 2002, Бюл. № 4, 2002 р

(72) Коцці Паоло, ІТ, Берія Італо, ІТ, Калдареллі
Маріна, ІТ, Джерони Марія Крістіна, ІТ, Песенті
Енріко, ІТ

(73) ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН С П А, ІТ

(56) EP 246888 A, 25 11 1987

(57) 1 Производное дистамицина формулы (I)



где

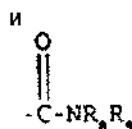
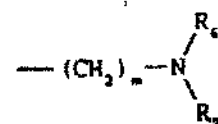
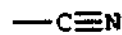
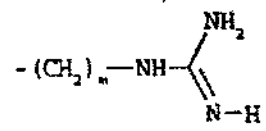
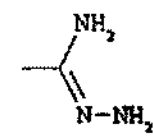
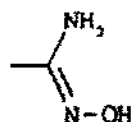
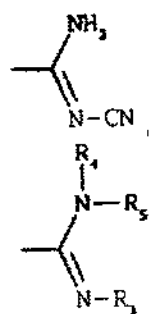
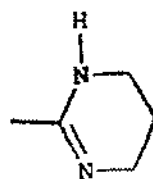
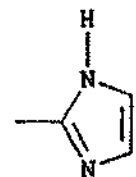
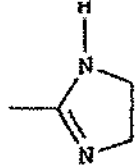
n равен 2, 3 или 4,

R₀ представляет C₁-C₄-алкил или C₁-C₃-галогеналкил,

R₁ и R₂, которые могут быть одинаковыми или различными, выбирают, каждый, из водорода, C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и C₁-C₄-алкокси,

X представляет атом галогена,

B выбирают из групп следующих формул



где R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉, которые могут быть

(13) C2

(11) 45457

(19) UA

одинаковыми или различными, представляют, каждый, водород или C₁-C₄-алкил и, m равен 0, 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль

2 Соединение по п. 1, где

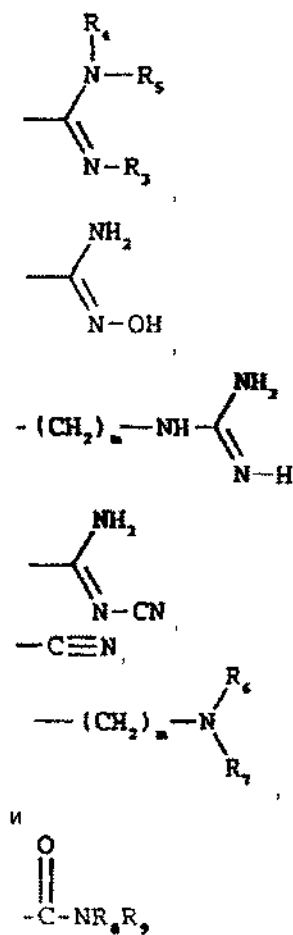
n равен 3,

X представляет хлор или бром,

R₀ представляет этил, пропил, 2-хлорэтил, когда X представляет хлор, или 2-бромэтил, когда X представляет бром,

R₁ и R₂, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют, каждый, водород, -CH₃, -OCH₃ или -CF₃,

В выбирают из групп следующих формул



где R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют, каждый, водород или метил и m равен 0 или 1

3 Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей

3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-бромэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,
2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,
2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N,N'-диметиламинин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидоксим,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионцианамидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионитрил,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамид,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,
2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,
2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,
2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,
2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,
3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N,N-бис(2-

[illegible]

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин, 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин, 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин, 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин, 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин, 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин, 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин, 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин, 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин, 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин, 3-(1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N,N-бис(2-бромэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин, и 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин и их фармацевтически приемлемые соли

4 Соединение по п 1 для использования в способе терапевтического лечения человека или животного

5 Соединение по п 4 для использования в качестве противоопухолевого агента

6 Соединение по п 5 для использования в качестве противовирусного агента

7 Соединение по п 1 для применения в производстве лекарственного средства, используемого в способе лечения рака

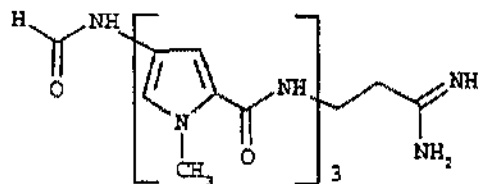
8 Соединение по п 1 для применения в произ-

водстве лекарственного средства, используемого в способе лечения вирусной инфекции

9 Фармацевтическая композиция, включающая в

качестве действующего начала соединение по п. 1 в сочетании с одним или несколькими приемлемыми носителями и/или разбавителями

Настоящее изобретение относится к новым алкилирующим противоопухолевым и противовирусным агентам, относящимся к новому антибиотику дистамицину А



который принадлежит к семейству пиррола-мидиновых антибиотиков и, как описывается, взаимодействует обратимо и селективно с АТ-ДНК-последовательностями, препятствуя как репликации, так и транскрипции [Nature, 203, 1064 (1964), FEBS Letters, 7 (1970) 90, Prog Nucleic Acids Res Mol Biol, 15, 285 (1975)]

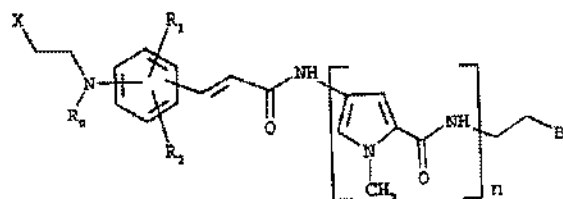
В патенте Германии А-1795539 описывается получение производных дистамицина, у которых формильная группа дистамицина заменена на водород или кислотный остаток органической С1-Сд-алифатической кислоты или циклопентилпропионовой кислоты

В Европейском патенте В-246868 описываются аналоги дистамицина, у которых формильная группа дистамицина замещена ароматическими, алициклическими или гетероциклическими фрагментами, содержащими алкилирующие группы

Установлено, что новый класс производных дистамицина, где формильная группа дистамицина необязательно замещена алкил-и/или алкокси-замещенным циннамоильным фрагментом, имеющим в качестве алкилирующей группы N-(галоген) алкил-N-галоген-этиламиногруппу, проявляют ценные биологические свойства

В соответствии с этим, настоящее изобретение относится к новым производным дистамицина формулы (I), способу их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и их использованию в терапии, в частности, в качестве противоопухолевых и противовирусных средств

Следовательно, предметом настоящего изобретения являются соединения формулы



(I)
где

n равно 2, 3 или 4,

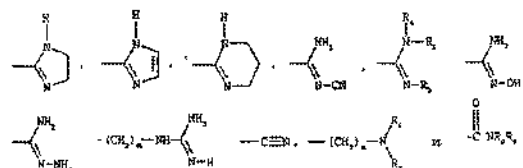
R₀ представляет С₁ - С₄-алкил или С₁ - С₃-

галогеналкил,

R₁ и R₂ выбирают, каждый независимо, из водорода, С₁ - С₄-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и С₁ - С₄-алкокси,

X представляет атом галогена,

В выбирают из



где R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ представляют, каждый независимо, водород или С₁ - С₄-алкил и m равно 0, 1 или 2, или их фармацевтически приемлемые соли

Настоящее изобретение включает также все возможные изомеры, охватываемые формулой (I), как в отдельности, так и в смеси, а также метаболиты и фармацевтически приемлемые биопреdecessоры (иначе известные как пролекарства) соединений формулы (I)

Алкил- и алкоксигруппы могут иметь разветвленные или неразветвленные цепи С₁ - С₄-Алкильная группа представляет, предпочтительно, метил или этил, С₁ - С₄-алкоксигруппа представляет, предпочтительно, метокси или этокси, тогда как С₁ - С₃-галогеналкильная группа представляет, предпочтительно, 2-хлорэтил. Когда С₁ - С₄-алкильная группа замещена одним или несколькими атомами фтора, она предпочтительно представляет С₁ - С₄-перфторалкильную группу, например, -CF₃

В фенильном кольце циннамоильный фрагмент и N-(галоген)алкил-N-галогенэтиламиногруппа находится, предпочтительно, в мета- или пара-положении относительно друг к другу

Что касается групп R₁ и R₂, они могут быть в любом из свободных положений фенильного кольца. В первом предпочтительном примере осуществления изобретения R₁ представляет водород и R₂ представляет водород, С₁ - С₄-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, или С₁ - С₄-алкокси, во втором предпочтительном осуществлении оба R₁ и R₂, каждый независимо, представляют С₁ - С₄-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, или С₁ - С₄-алкокси. Особенно предпочтительная величина n равна 3, X представляет, предпочтительно, хлор или бром. R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ представляют, каждый независимо, предпочтительно, водород, метил или этил, тогда как R₀ представляет, предпочтительно, метил, этил, пропи́л, 2-хлорэтил или 2-бромэтил

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) представляют их соли с фармацевтически приемлемыми либо неорганическими, либо органическими кислотами. Примерами неорганических кислот являются хлористоводородная, бромистоводородная, серная и азотная кислота, примерами органических кислот являются уксусная, пропионовая, янтарная, малоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и п-толуолсульфоновая кислота.

Предпочтительным классом соединений по настоящему изобретению является класс соединений формулы (I), где

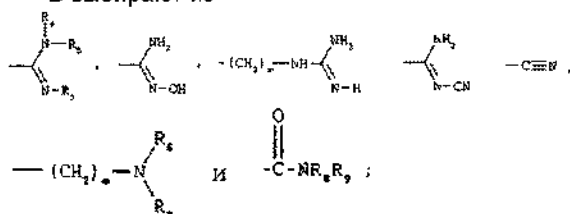
n равно 3,

X представляет хлор или бром,

R₀ представляет этил, пропил, 2-хлорэтил, когда X представляет хлор, или 2-бромэтил, когда X представляет бром,

R₁ и R₂ представляют, каждый независимо, водород, -CH₃, -OCH₃ или -CF₃,

В выбирают из



где R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ представляют, каждый независимо, водород или метил и m равно 0 или 1, или их фармацевтически приемлемых солей

Примерами конкретных заявленных соединений, особенно в форме солей, предпочтительно с хлористоводородной кислотой, являются следующие соединения

1) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

2) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

3) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N, N-бис(2-бромэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

4) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

5) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидоксим,

6) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионцианамидин,

7) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионитрил,

8) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N, N-

бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамид,

9) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]-N, N-диметилпропиламин,

10) 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанадин,

11) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

12) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

13) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-³-метокси-4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

14) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

15) 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,

16) 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,

17) 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,

18) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

19) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N, N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

20) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

21) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

22) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-бром-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

23) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N,N'-диметиламидин,

24) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидоксим,

25) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамид,

26) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]-N,N'-диметилпропиламин,

27) 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,

28) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-метил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

29) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-метил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

30) 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-метил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,

31) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-пропил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

32) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-пропил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

33) 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-пропил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,

34) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

35) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-

метил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

36) 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,

37) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

38) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

39) 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,

40) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

41) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

42) 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидин,

43) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N,N-бис(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин,

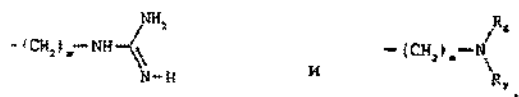
44) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N,N-бис(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламидин,

45) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N,N-бис(2-бром-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин, и

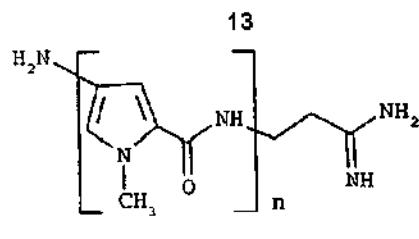
46) 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N-этил-N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин

Соединения формулы (I) и их соли можно получить по одному из следующих способов (а) и (б), которые предусматривают

(а) когда В не является группой формулы

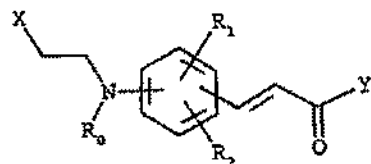


взаимодействие соединения формулы



(II)

где n равно 2, 3 или 4, с соединением формулы



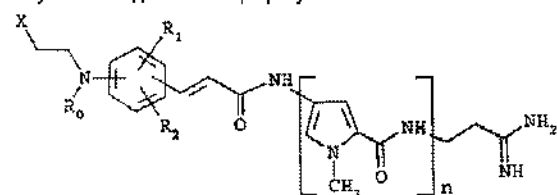
(III)

где R_0 представляет $C_1 - C_4$ -алкил или $C_1 - C_3$ -галогеналкил,

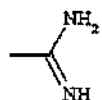
R_1 и R_2 выбирают, каждый независимо, из водорода, $C_1 - C_4$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и $C_1 - C_4$ -алкокси,

X представляет атом галогена, и

Y представляет гидроксильную или уходящую группу, получая соединение формулы

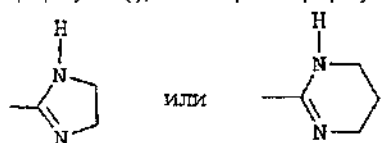


(IV)



и затем, когда B отличается от взаимодействия соединения (IV) с

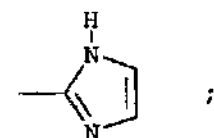
(i) $H_2N-(CH_2)_p-NH_2$, где p равно 2 или 3, получая соединение формулы (I), имеющее B формулы



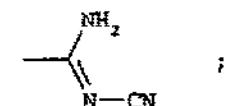
соответствен-

но,

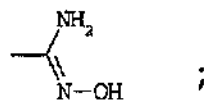
(ii) H_2N-CH_2-CHO , получая соединение формулы (I), имеющее B формулы



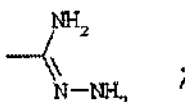
(iii) H_2N-CN , получая соединение формулы (I), имеющее B формулы



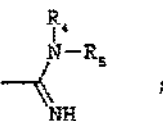
(iv) H_2N-OH , получая соединение формулы (I), имеющее B формулы,



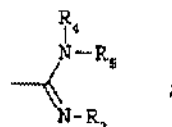
(v) H_2N-NH_2 , получая соединение формулы (I), имеющее B формулы



(vi) NHR_4R_5 , получая соединение формулы (I), имеющее B формулы



и затем необязательно с H_2NR_3 , получая соединение формулы (I), имеющее B формулы,

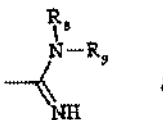


где R_3 , R_4 и R_5 представляют, каждый независимо, водород или $C_1 - C_4$ -алкил, с условием, что по меньшей мере один из R_3 , R_4 и R_5 представляет $C_1 - C_4$ -алкил,

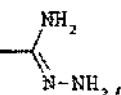
(vii) янтарным ангидридом, получая соединение формулы (I), имеющее B формулы $-C \equiv N$,

(viii) водой в щелочной среде, получая соединение формулы (I), имеющее B формулы $-CO-NR_8R_9$, где R_8 и R_9 оба представляют водород,

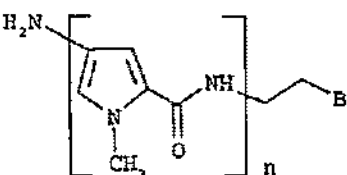
(ix) HNR_8R_9 , получая соединение формулы (I), имеющее B формулы



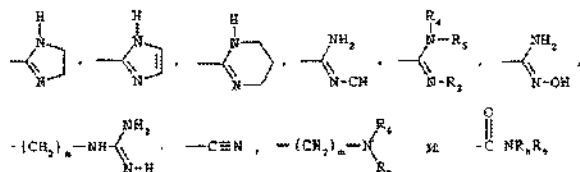
и затем с водой в щелочной среде, получая соединение формулы (I), имеющее B формулы $-CO-NR_8R_9$, где R_8 и R_9 представляют, каждый независимо, водород или $C_1 - C_4$ -алкил, или



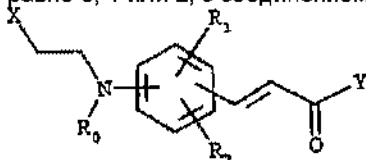
(b) когда B не является группой формулы взаимодействие соединения формулы



где n равно 2, 3 или 4, B выбирают из



где R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и R_9 представляют, каждый независимо, водород или $C_1 - C_4$ -алкил и m равно 0, 1 или 2, с соединением формулы



где

R_0 представляет $C_1 - C_4$ -алкил или $C_1 - C_3$ -галогеналкил,

R_1 и R_2 выбирают, каждый независимо, из водорода, $C_1 - C_4$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и $C_1 - C_4$ -алкокси,

X представляет атом галогена, и

Y представляет гидрокси или уходящую группу, получая соответствующее соединение формулы (I)

В формуле (III) Y представляет гидрокси или уходящую группу, выбранную, например, из хлора, 2,4,5-трихлорфенокси, 2,4-динитрофенокси, сукцинимидо-N-окси, имидазолильной группы и тому подобного

Взаимодействие соединения формулы (II) (способ (a)) или формулы (V) (способ (b)) с соединением формулы (III) можно проводить по известным способам, например, способам, описанным в Европейском патенте В-246868

Взаимодействие между соединением формулы (II) или формулы (V) и соединением формулы (III), где Y представляет гидрокси, проводят, предпочтительно, при молярном отношении (II) (III) или (V) (III) от 1 : 1 до 1 : 2, в органическом растворителе, таком как, например, диметилсульфоксид, гексаметилфосфотриамид, диметилацетамид, диметилформамид, этанол, бензол или пиридин, в присутствии органического или неорганического основания, такого как, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин или карбонат или бикарбонат натрия или калия, и конденсирующего агента, такого как, например, N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, N,N'-дициклогексипкарбодиимид или гидрат 1-гидроксибензо-триазола. Температура реакции может варьировать от около -10°C до около 100°C и время реакции может быть от около 1 до около 24 часов

Взаимодействие между соединением формулы (II) или формулы (V) и соединением формулы (III), где Y представляет уходящую группу, как определено выше, можно проводить при молярном отношении (II) (III) или (V) (III) от 1 : 1 до 1 : 2, в органическом растворителе, таком как, например, диметилформамид, диоксан, пиридин, тетрагидрофуран или их смеси с водой, необязательно, в присутствии органического основания, например, N,N'-диизопропилэтиламина, триэтиламина, или неорганического основания, например, бикарбо-

ната натрия или калия, при температуре от около 0°C до около 100°C и в течение времени, изменяемого от около 2 часов до около 48 часов

Взаимодействие между соединением формулы (IV) и одним из реагентов, как описано в пунктах (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) или (ix), можно проводить по известным способам, например, способам, описанным в патенте США 4766142, Chem Revs 1961, 155, J Med Chem 1984, 27, 849 - 857, Chem Revs 1970, 151, and "The Chemistry of Amidines and Imidates", edited by S Patai, John Wiley & Sons, N Y (1975)

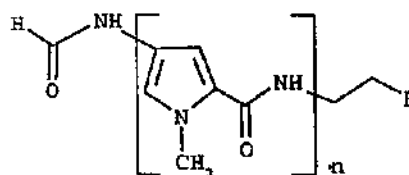
Взаимодействие соединения формулы (iv) с янтарным ангидридом (см приведенный выше пункт (vii)) предпочтительно проводят при молярном отношении (IV) янтарный ангидрид от 1 : 1 до 1 : 3 в органическом растворителе, таком как, например, диметилсульфоксид, диметилформамид, в присутствии органического или неорганического основания, такого как, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат натрия или калия и тому подобное. Температуру реакции можно варьировать от около 25°C до около 100°C и время реакции может быть от около 1 часа до около 12 часов

Взаимодействие с водой в щелочной среде (см указанные выше пункты (viii) и (ix)) можно проводить по известным способам, обычно используемым для щелочного гидролиза, например, обработкой субстрата избытком гидроксида натрия или калия, растворенного в воде или в смеси воды с органическим растворителем, например, диоксаном, тетрагидрофураном или ацетонитрилом, при температуре от около 50°C до около 100°C , в течение времени, изменяемого от около 2 часов до около 48 часов

Соединения формулы (II) являются новыми соединениями, или их можно получить известными способами из известных соединений см, например, Arcamone et al Gazzetta Chim Ital 97, 1097 (1967). Соединения формулы (III) также являются новыми соединениями, или их можно получить, исходя из известных соединений посредством реакций, хорошо известных в органической химии см, например, J Med Chem 9, 882 (1966), J Med Chem 25, 178 (1982), J Org Chem 26, 4996 (1961), J Heterocyclic Chem 32, 1063 (1995), Synth Commun 24, 3129 - 3134 (1994)

Соединения формулы (V) являются новыми соединениями, или их можно получить известными способами (см, например, Tetrahedron Letters 31, 1299 (1990), Anticancer Drug Design 9, 511 (1994)), например

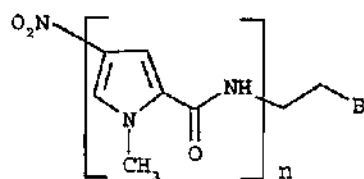
(i) гидролитическим деформилированием в основной или кислотной среде соединений формулы



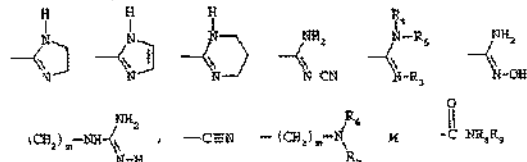
или

(ii) восстановлением по известным способам

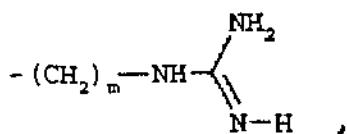
нитрогруппы соединений формулы



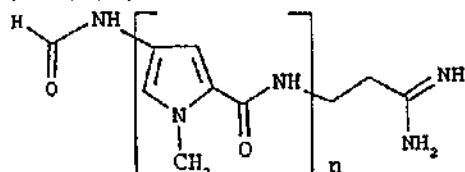
где В выбирают из



Соединения формулы (VI), за исключением, когда В представляет



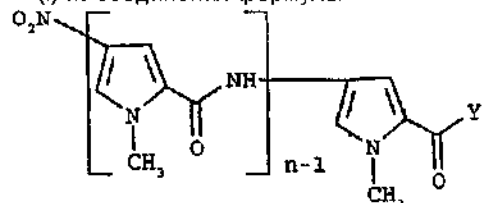
группу формулы можно, в свою очередь, получить, исходя из аналогов дистиамидина формулы



с использованием таких же реагентов, как описано во второй стадии способа (а)

Соединения формулы (VII) можно получить

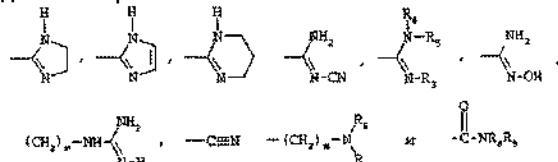
(i) из соединения формулы



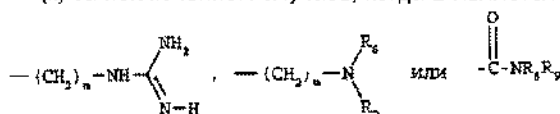
где n и Y такие, как определено выше, взаимодействием с соединением формулы



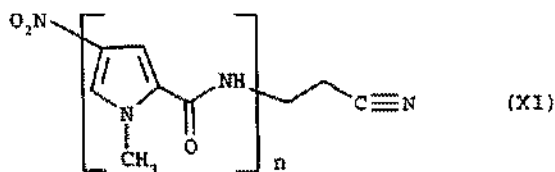
где В выбирают из



(ii) за исключением случаев, когда В является



реакцией Пиннера соединения формулы



с подходящим соединением амина, как определено в указанном выше пункте (i), (ii), (iii) или (vi)

Соединения формул (VIII), (IX) (X) и (XI) являются новыми соединениями, или их можно получить известными способами (см., например, Tetrahedron, 34, 2389 - 2391, J Org Chem, 46, 3492 - 3497, 1981)

Образование соли соединения формулы (I), а также получение свободного соединения, исходя из соли, можно проводить известными, стандартными способами

Хорошо известные методики, такие как, например, фракционная кристаллизация или хроматография, можно также применять для разделения смеси изомеров формулы (I) на отдельные (индивидуальные) изомеры

Соединения формулы (I) можно очищать общепринятыми методиками, такими как, например, колоночная хроматография на силикагеле или оксиде алюминия и/или перекристаллизация из органического растворителя, такого как, например, низший алифатический спирт, например, метиловый, этиловый или изопропиловый спирт, или диметилформамид

Фармакология

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению можно использовать в качестве противоопухолевых и противовирусных средств. В частности, они проявляют цитостатические свойства по отношению к опухолевым клеткам, так что их можно использовать для ингибирования роста различных опухолей у млекопитающих, включая людей, таких как, например, карциномы, например, карцинома молочной железы, карцинома легких, карцинома мочевого пузыря, карцинома ободочной кишки, опухоли яичников и внутриматочные опухоли. Другими неоплазиями, в которых соединения настоящего изобретения могут найти применение, являются, например, саркомы, например, саркомы мягких тканей и костей, и гематологические злокачественные заболевания, такие как, например, лейкемии.

Противоопухолевую активность in vitro оценивали путем изучения цитотоксичности, проводимого на мышиных клетках лейкемии L1210. Клетки получали из опухолей in vivo и адаптировали в клеточной культуре. Клетки использовали до десятого пересева. Цитотоксичность определяли путем подсчета выживших клеток после 48 часов обработки.

Процент роста клеток в обработанных культурах сравнивали с процентом роста клеток контролей. Величины IC50 (концентрация, ингибирующая 50% клеточного роста относительно контролей) вычисляли, исходя из зависимости доза-реакция.

Соединения изобретения испытывали также in vivo на мышиной лейкемии L1210 и на мышиной ретикулосаркоме M 5076, обнаруживая очень хорошую противоопухолевую активность по сле-

дующей методике¹

Мышиную лейкемию L₁₂₁₀ поддерживали *in vivo* путем внутривенной серийной трансплантации. Для экспериментов 10⁵ клеток инъецировали внутрибрюшинно самкам мышей CD2F1, полученным от Charles River Italy. В начале экспериментов животные имели возраст от 8 до 10 недель. Соединения вводили внутривенно через сутки после инъекций опухолевых клеток.

Ретикулосаркому M5076 поддерживали *in vivo* путем внутримышечной серийной трансплантации. Для экспериментов 5 x 10⁵ клеток инъецировали внутримышечно самкам мышей C57B16, полученным от Charles River Italy. В начале экспериментов животные имели возраст от 8 до 10 недель. Соединения вводили внутривенно на 3, 7 и 11 день после инъекций опухоли.

Вычисляли время выживания мышей и рост опухоли и активность выражали в виде параметров T/C% и T1 %

среднее время выживания
обработанной группы

$$T/C = \frac{\text{среднее время выживания обработанной группы}}{\text{среднее время выживания необработанной группы}} \times 100$$

необработанной группы

T1 = % ингибирования роста опухоли относительно контроля

Tox: число мышей, которые погибали из-за токсичности

Определение Tox проводили, когда мыши погибали до того, как наблюдали значительную потерю массы тела и/или уменьшение размера селезенки и/или печени у контрольных и/или обработанных мышей.

По методикам, описанным выше, представлятельное соединение, а именно, 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидин (внутренний код FCE 29381), проявляло *in vitro* величину IC₅₀ 7,3нг/мл, тогда как *in vivo* при оптимальной дозе (ОД) 6,25мг/кг активность, выраженная в виде T/C%, составила 267 (Tox = 0/10) на мышиной лейкемии L₁₂₁₀.

Соединения изобретения обнаруживают также заметную эффективность в препятствии репродуктивной активности патогенных вирусов и в защите клеток ткани от вирусных инфекций. Они, например, обнаруживают активность против ДНК-вирусов, таких как, например, вирусы герпесов, например, вирусы простого герпеса и опоясывающего лишая, коревой оспы, РНК-вирусов, таких как, например, риновирусы и аденовирусы, и против ретровирусов, таких как, например, вирусы саркомы, например, вирус мышиной саркомы, и вирусы лейкемии, например, вирус лейкемии Friend.

Например, эффективность против вируса герпеса, вируса Коксаки и респираторного синцитиального вируса оценивали в жидкой среде следующим образом. Серийные двукратные разведения соединений от 200 до 1,5мг/мл распределяли для проведения 2-х параллельных измерений в количестве 0,1мл/лунку в микроплан-

шетах для культуры тканей на 96 лунок. Клеточные суспензии (2 x 10⁵ клеток/мл), инфицированные вирусами около 5 x 10³ TCID₅₀ вирус/клетка, немедленно добавляли в количестве 0,1 мл/лунку.

После инкубации в течение 3 - 5 дней при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ клеточные культуры наблюдали под микроскопом и определяли минимальную ингибирующую концентрацию (MIC), которая представляет собой минимальную концентрацию, определяющую снижение цитопатического эффекта по сравнению с инфицированными контрольными животными.

Соединения изобретения можно вводить млекопитающим, включая людей, обычными методами, например, парентерально, например, внутривенной инъекцией или инфузией, внутримышечно, подкожно, местно или перорально. Дозировка зависит от возраста, массы и состояния пациента и пути введения. Например, подходящая доза для введения взрослым людям может простираться от около 0,1 до около 150 - 200мг, вводимая 1 - 4 раза в день.

Другим предметом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (1) в качестве действующего начала в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и/или разбавителями.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения обычно получают общепринятыми способами и вводят в фармацевтически подходящей форме. Например, растворы для внутривенной инъекции или инфузии могут содержать в качестве носителя, например, стерильную воду или, что предпочтительно, они могут быть в форме стерильных водных изотонических солевых растворов.

Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать вместе с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например, стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например, пропиленгликоль, и, при желании, подходящее количество гидрохлорида лидокаина.

В формах для местного применения, например, кремах, лосьонах или пастах для использования при дерматологическом лечении, активный ингредиент можно смешать с общепринятыми маслянистыми или эмульгирующими наполнителями.

Твердые пероральные формы, например, таблетки и капсулы, могут содержать вместе с активным соединением разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал и картофельный крахмал, смазывающие вещества, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция, и/или полиэтиленгликоли, связывающие агенты, например, крахмалы, арабийские камеди, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, дезагрегирующие агенты, например, крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты, натриевую соль гликолята крахмала, вспенивающие смеси, красители, подслащивающие средства, смачивающие агенты, например,

лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты и, в общем, нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтической готовой препаративной форме. Такой фармацевтический препарат можно изготовить известными методиками, например, при помощи способов смешивания, гранулирования, таблетирования, покрытия сахаром или покрытия пленкой.

Еще одним предметом настоящего изобретения являются соединения формулы (I) для использования в способе терапевтического лечения человека или животного.

Кроме того, настоящее изобретение предлагает способ лечения опухолей и вирусных инфекций у пациента, который предусматривает введение этому пациенту композиции изобретения.

Еще одним предметом настоящего изобретения является комбинированный способ лечения рака или облегчения состояния иммунодепрессированных людей, страдающих раком, причем этот способ предусматривает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоопухолевого средства в достаточно близкое время и в количествах, достаточных для возникновения терапевтически полезного эффекта.

Настоящее изобретение предлагает также композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительное противоопухолевое средство, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования в противораковой терапии.

Подразумевается, что термин "противоопухолевое средство" включает как одно противоопухолевое лекарственное средство, так и "коктейли", т.е. смесь таких лекарственных средств в соответствии с клинической практикой. Противоопухолевые средства, которые могут быть приготовлены в виде препаративной формы с соединением формулы (I) или вводиться в комбинированном способе лечения, включают доксорубин, дауномицин, эпирубинин, идарубинин, этопозид, фторурацил, мелфалан, циклофосфамид, 4-деметоксидаунорубинин, блеомицин, винбластин и митомицин или их смеси.

Следующие примеры приводятся для иллюстрации изобретения, не ограничивая при этом его объем.

Пример 1

Гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида.

Стадия I Промежуточный этил N-этил-4-аминоциннамат

К раствору 5 г этил 4-аминоциннамата в 100 мл метанола добавляли 0,1 мл ацетальдегида, 1,256 г цианборгидрида натрия и 2,15 мл 23%-ной хлористоводородной кислоты.

Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного дня, затем растворитель выпаривали в вакууме и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (н-гексан/этилацетат, 9/1), получая 2,1 г промежуточного продукта в виде

желтого твердого вещества.

FAB-MS m/z 220, (60, $[M+H]^+$)

PMR ($CDCl_3$) δ

7,61 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,55 (m, 2H), 6,21 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,9 (bs, 1H), 3,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Аналогичной методикой и с использованием подходящих исходных материалов можно получить следующие промежуточные продукты:

этил 3-метил-N-метил-4-аминоциннамат,
этил 3,5-диметил-N-метил-4-аминоциннамат,
этил 3-метокси-N-метил-4-аминоциннамат,
этил 3-метил-N-этил-4-аминоциннамат,
этил 3,5-диметил-N-этил-4-аминоциннамат,
этил 3-метокси-N-этил-4-аминоциннамат,
этил 3-метил-N-пропил-4-аминоциннамат,
этил 3,5-диметил-N-пропил-4-аминоциннамат,
этил 3-метокси-N-пропил-4-аминоциннамат,
этил N-пропил-4-аминоциннамат,
этил N-метил-4-аминоциннамат, и
этил N-этил-3-аминоциннамат.

Стадия II Промежуточная N-этил-N-(2-хлорэтил)-4-аминокоричная кислота

К раствору 2 г промежуточного продукта, полученного из стадии I, в 40 мл метанола добавляли 2,65 мл хлорацетальдегида (40% в воде), 430 мг цианборгидрида натрия и 1 мл 23%-ной хлористоводородной кислоты.

Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов, затем растворитель выпаривали в вакууме и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (н-гексан/этилацетат, 9/1), получая 2 г этил N-этил-4-аминоциннамата в виде желтого масла, которое растворяли в 20 мл 37%-ной хлористоводородной кислоты и кипятили с обратным холодильником в течение двух часов. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл), сушили на сульфате натрия и концентрировали в вакууме, получая 1 г промежуточного продукта в виде желтого твердого вещества. FAB-MS m/z 282, (50, $[M+H]^+$)

PMR ($CDCl_3$) δ

7,70 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 6,22 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H).

Аналогичной методикой и с использованием подходящих исходных материалов можно получить следующие продукты:

3-метил-N-метил-N-(2-хлорэтил)-4-аминокоричную кислоту,
3,5-диметил-N-метил-N-(2-хлорэтил)-4-аминокоричную кислоту,
3-метокси-N-метил-N-(2-хлорэтил)-4-аминокоричную кислоту,
3-метил-N-этил-N-(2-хлорэтил)-4-аминокоричную кислоту,
3,5-диметил-N-этил-N-(2-хлорэтил)-4-аминокоричную кислоту,
3-метокси-N-этил-N-(2-хлорэтил)-4-аминокоричную кислоту,
3-метил-N-пропил-N-(2-хлорэтил)-4-аминокоричную кислоту,
3,5-диметил-N-пропил-N-(2-хлорэтил)-4-

аминокоричную кислоту,

3-метокси-N-пропил-N-(2-хлорэтил)-4-

аминокоричную кислоту,

N-пропил-N-(2-хлорэтил)-4-аминокоричную кислоту,

N-метил-N-(2-хлорэтил)-4-аминокоричную кислоту, и

N-этил-N-(2-хлорэтил)-3-аминокоричную кислоту

Стадия III Целевое соединение

Раствор 200г промежуточного продукта, полученного из стадии II, 162мг дициклогексилкарбодиимида и 106мг гидрата 1-гидроксибензотриазола в 10мл ДМФ перемешивали при 70°C в течение четырех часов, охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 310мг дигидрохлорида 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-аминопиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида (получен, как описано в J Med Chem 32, 774 - 778, 1989) и 118мг бикарбоната калия

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, растворитель выпаривали в вакууме и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (метилентхлорид/метанол, 8/2), получая 180мг целевого соединения в виде желтого твердого продукта

FAB-MS m/z 689, (20, [M+H]⁺)

UV (EtOH 95%) λ_{max} = 366, ε = 41867

PMR (DMSO-d₆) δ

10 00 (s, 1H), 9 94 (s, 1H), 9 91 (s, 1H), 8 95 (b s, 2H), 8 55 (b s, 2H), 8 21 (t, J = 5 8 Hz, 1H), 7 41 (m, 2H), 7 37 (d, J = 15 6 Hz, 1H), 7 27 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 23 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 17 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 95 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 93 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 73 (m, 2H), 6 50 (d, J = 15 6 Hz, 1H), 3 85 (s, 3H), 3 84 (s, 3H), 3 80 (s, 3H), 3 80-3 30 (m, 8H), 2 60 (m, 2H), 1 10 (t, J = 7 0 Hz, 3H)

Аналогичной методикой и с использованием подходящих исходных материалов можно получить следующие продукты

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамида

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-

FAB-MS m/z 723, (100, [M+H]⁺)

PMR (DMSO-d₆) δ

10 01 (s, 1H), 9 97 (s, 1H), 9 94 (s, 1H), 8 95 (b s, 2H), 8 57 (b s, 2H), 8 24 (t, J = 5 6 Hz, 1H), 7 44 (m, 2H), 7 39 (d, J = 15 6 Hz, 1H), 7 29 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 24 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 18 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 06 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 95 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 94 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 80 (m, 2H), 6 55 (d, J = 15 6 Hz, 1H), 3 90-3 60 (m, 8H), 3 86 (s, 3H), 3 85 (s, 3H), 3 81 (s, 3H), 3 50 (m, 2H), 2 60 (m, 2H)

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-пропил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамида,

3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-

бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамид,

3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-

N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамид,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамида, и

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропионамида

Пример 2

Гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропион-N-метиламида

Стадия 1 Промежуточный дигидрохлорид 3-[1-

метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-аминопиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропил-N-метиламида

Раствор 2г дистамидина А в 50мл ДМФ обра-

батывали 0,38мл 80%-ного гидрохлорида метила-

мина Через 8 часов добавляли дополнительные

0,25 эквивалента 80%-ного гидрохлорида метила-

мина Раствор выпаривали досуха и сырой оста-

ток очищали флэш-хроматографией (метилентхлорид/метанол, 8/2), получая 1,5г гидрохлорида 3-[1-

метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-формамидопиррол-

2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропил-N-метиламида, который

растворяли в 40мл метанола, и добавляли 5 мл 2 N хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней, растворитель выпаривали в вакууме и твердый остаток суспендировали в 200мл этилацетата, получая после фильтрования 1,4г промежуточного продукта

FAB-MS m/z 468, (40, [M+H]⁺)

PMR (DMSO-d₆) δ

10 20 (s, 3H), 10 18 (s, 1H), 9 98 (s, 1H), 9 65 (m, 1H), 9 20 (s, 1H), 8 63 (s, 1H), 8 25 (t, J=5 8 Hz, 1H), 7 25 (d, J=1 7 Hz, 1H), 7 19 (d, J=1 7 Hz, 1H), 7 11 (d, J=1 7 Hz, 1H), 7 08 (d, J=1 7 Hz, 1H), 7 05 (d, J=1 7 Hz, 1H), 6 91 (d, J=1 7 Hz, 1H), 3 90 (s, 3H), 3 85 (s, 3H), 3 79 (s, 3H), 3 60-3 40 (m, 2H), 2 80 (d, J=6 Hz, 3H), 2 61 (m, 2H)

Стадия II Целевое соединение

Раствор 213мг 4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксимида и 100 мг гидрата 1-гидроксibenзотриазола в 15мл ДМФ перемешивали при 70°C в течение четырех часов, охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 200мг промежуточного продукта, полученного со стадии I, и 148мг бикарбоната калия

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, растворитель выпаривали в вакууме и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (метиленхлорид/метанол, 8/2), получая 100мг целевого соединения в виде желтого твердого продукта

FAB-MS m/z 737, (20, [M+H]⁺)

PMR (DMSO-d₆) δ

10 05 (s, 1H), 9 96 (s, 1H), 9 93 (s, 1H), 9 30 - 8 40 (b s, 3H), 8 22 (t, J=5 8 Hz, 1H), 7 45 (m, 2H), 7 41 (d, J=15 7 Hz, 1H), 7 28 (d, J=1 8 Hz, 1H), 7 25 (d, J=1 8 Hz, 1H), 7 18 (d, J=1 8 Hz, 1H), 7 08 (d, J=1 8 Hz, 1H), 6 95 (d, J=1 8 Hz, 1H), 6 93 (d, J=1 8 Hz, 1H), 6 80 (m, 2H), 6 55 (d, J=15 7 Hz, 1H), 3 90-3 70 (m, 8H), 3 85 (s, 3H), 3 80 (s, 3H), 3 76 (s, 3H), 3 50 (m, 2H), 2 78 (s, 3H), 2 61 (t, J=6 7 Hz, 2H)

Аналогичной методикой и с использованием подходящих исходных материалов можно получить следующие продукты

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксими-до]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-

4-[4-N-метил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксими-до]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксими-до]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксими-до]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-пропил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксими-до]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропион-N-метиламида, и

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]-N,N-диметилпропиламина

Пример 3

Гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропион-N,N'-диметиламида

Стадия I Промежуточный дигидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-аминопиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксимидо]пропил-N,N'-диметиламида

Раствор 1,5г дистамицина А в 40мл ДМФ нагревали при 80°C и обрабатывали 4мл 80%-ного гидрохлорида метиламина. Через 4 часа добавляли дополнительные 5 эквивалентов (4мл) 80%-ного гидрохлорида метиламина. Раствор выпаривали досуха и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (метиленхлорид/метанол, 8/2), получая 1,2г гидрохлорида 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-формамидопиррол-2-карбоксимидо]пиррол-2-карбоксими-до]пиррол-2-карбоксимидо]пропил-N,N'-диметиламида, который растворяли в 40мл метанола и добавляли 5 мл 2 N раствора хлористоводородной кислоты

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней, растворитель выпаривали в вакууме и твердый остаток суспендировали в 200мл этилацетата, получая после фильтрования 1,4г промежуточного продукта

FAB-MS m/z 482, (45, [M+H]⁺)

PMR (DMSO-d₆) δ

10 21 (s, 3H), 10 18 (s, 1H), 9 98 (s, 1H), 9 61 (m, 1H), 8 85 (s, 1H), 8 39 (t, J=5 8 Hz, 1H), 8 00 - 7 70 (b s, 1H), 7 28 (d, J=1 7 Hz, 1H), 7 22 (d, J=1 7 Hz, 1H), 7 12 (d, J=1 7 Hz, 1H), 7 08 (d, J=1 7 Hz, 1H), 7 03 (d, J=1 7 Hz, 1H), 6 92 (d, J=1 7 Hz, 1H), 3 92 (s, 3H), 3 89 (s, 3H), 3 86 (s, 3H), 3 60-3 40

(m, 2H), 3.02 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.80 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.72 (m, 2H)

Стадия II Целевое соединение

Раствор 140мг 4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминокоричной кислоты, 100мг дициклогексилкарбодиимида и 65мг гидрата гидроксибензотриазола в 15мл ДМФ перемешивали при 80°C в течение четырех часов, охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 180мг промежуточного продукта, полученного со стадии I, и 128мг бикарбоната калия

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, растворитель выпаривали в вакууме и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (метиленхлорид/метанол, 8/2), получая 100мг целевого соединения в виде желтого твердого продукта

FAB-MS m/z 751, (25, [M+H]⁺)

PMR (DMSO-d₆) δ

10.03 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.40 (b s, 1H), 8.55 (b s, 1H), 8.29 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.39 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.90-3.60 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H)

Аналогичной методикой и с использованием подходящего исходного материала можно получить следующий продукт

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N,N'-диметиламида

Пример 4

3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионцианамидин

Стадия I Промежуточный гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-аминопиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионцианамидина

К раствору 324мг цианамида в 20мл ДМФ добавляли 186мг гидроксида натрия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30мин и затем добавляли к раствору 1г дистамицина А в 10мл ДМФ. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, затем добавляли уксусную кислоту до достижения pH = 7. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (метиленхлорид/метанол 9/1), получая 900мг 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-формамидопиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионцианамидина, который растворяли в 50 мл метанола и добавляли 5 мл 2 N хлористоводородной кислоты

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней, растворитель выпаривали в вакууме и твердый остаток суспендировали в 200мл этилацетата, получая после фильтрования 600мг промежуточного про-

дукта

FAB-MS m/z 479, (65, [M+H]⁺)

PMR (DMSO-d₆) δ

10.11 (s, 3H), 9.97 (s, 1H), 9.80 - 9.60 (b s, 2H), 8.50-8.00 (b s, 3H), 7.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.70 (m, 2H)

Стадия II Целевое соединение

Раствор 95 мг 4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминокоричной кислоты, 65мг дициклогексилкарбодиимида и 45мг гидрата 1-гидроксибензотриазола в 15мл ДМФ перемешивали при 80°C в течение четырех часов, охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 110мг промежуточного продукта, полученного со стадии I, и 40мг бикарбоната калия

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, растворитель выпаривали в вакууме и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (метиленхлорид/метанол, 8/2), получая 9 мг целевого соединения в виде желтого твердого продукта

FAB-MS m/z 748, (15, [M+H]⁺), 272, (100)

PMR (DMSO-d₆ 45°C) δ

9.87 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.60 - 7.90 (b s, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.53 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 8H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (b s, 2H), 2.60 (b s, 2H)

Пример 5

3-[1-Метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидоксим

Раствор 180мг гидрохлорида 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-амидина (получен, как описано в примере 1) в 20 мл ДМФ нагревали до 80°C и обрабатывали 0,48мл 1 М гидроксиламина в ДМФ. Через 30мин добавляли дополнительный 1 эквивалент 1 М гидроксиламина в ДМФ. Раствор выпаривали досуха и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (метиленхлорид/метанол, 9/1), получая 90мг целевого соединения в виде белого твердого продукта

FAB-MS m/z 739, (20, [M+H]⁺), - 272, (100)

PMR (DMSO-d₆) δ

12.30 (b s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.7 (b s, 2H), 8.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.39 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 8H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.36 (m, 2H)

Аналогичной методикой и с использованием подходящих исходных материалов можно получить следующий продукт

3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-

N-(2-хлор-этил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбокс-амидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидоксим

Пример 6

Гидрохлорид 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидина

Стадия I Промежуточный дигидрохлорид 2-аминоэтилгуанидина

Раствор коммерческого N-BOC-этилендиамина (1г) в сухом этаноле (100мл) и гидроидид 2-метил-тиопсевдомочевины (1,5г) кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (метиленхлорид/метанол, 9/1), получая 1,5г гидроида N-BOC-2-аминоэтилгуанидина в виде желтого масла, которое растворяли в 5 N растворе хлористоводородной кислоты в метаноле (20мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Белый осадок собирали, промывали сухим этанолом, получая 700мг промежуточного продукта

FAB-MS m/z 103, (20, [M+H]⁺)

PMR (DMSO- d_6) δ

8 38 (b s, 3H), 7 97 (t, J = 6 Hz, 1H), 7 51 (b s, 4H), 3 45 (m, 2H), 2 92 (m, 2H)

Стадия II Промежуточный дигидрохлорид 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-аминопиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидина. Раствор 1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-нитропиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоновой кислоты (590мг) (получена, как описано в Tetrahedron 34, 2369 - 2391, 1978) в 20мл ДМФ, дигидрохлорид 2-аминоэтилгуанидина (500мг), гидрат 1-гидроксibenзотриазола (350мг), дициклогексилкарбодиимид (880мг) и бикарбонат натрия (385мг) перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Раствор, полученный после фильтрования, выпаривали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией (метиленхлорид/метанол, 8/2), получая 800мг гидрохлорида 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-нитропиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]этилгуанидина, который растворяли в метаноле (100мл), добавляли 1 N раствор хлористоводородной кислоты (2мл) и восстанавливали над Pd катализатором (10% на угле) в атмосфере водорода (3,515атм, 50пси) в аппарате Парра. Раствор, полученный после отделения катализатора фильтрованием, выпаривали в вакууме и твердый остаток промывали сухим этанолом, получая 750мг промежуточного продукта в виде коричневого порошка

FAB-MS m/z 469, (15, [M+H]⁺)

PMR (DMSO- d_6) δ

10 38-10 11 (b s, 4H), 9 98 (s, 1H), 8 28 (b s, 1H), 8 19 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 73, (b s, 1H), 7 63 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 60-7 00 (b s, 4H), 7 28 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 20 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 1 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 92 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 3 93 (s, 3H), 3 90 (s, 3H), 3 82 (s, 3H), 3 28 (m, 4H)

Аналогичной методикой и с использованием

подходящих исходных материалов можно получить следующие продукты

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-аминопиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида,

дигидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-аминопиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропи-ОН-N-метиламида,

дигидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-аминопиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропи-ОН-N,N'-диметиламида,

3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)амино-циннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионитрил и

дигидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]-N,N'-диметилпропиламина

Стадия III Целевое соединение

Раствор 95мг 4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминокоричной кислоты, 65мг дициклогексилкарбодиимид и 45мг гидрата 1-гидроксibenзотриазола в 15мл ДМФ перемешивали при 80°C в течение четырех часов, охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 168мг промежуточного продукта, полученного со стадии II, и 40мг бикарбоната калия

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, растворитель выпаривали в вакууме и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (метиленхлорид/метанол, 8/2), получая 100мг целевого соединения в виде желтого твердого продукта

FAB-MS m/z 738, (20, [M+H]⁺)

PMR (DMSO- d_6) δ

10 04 (s, 1H), 9 98 (s, 1H), 9 94 (s, 1H), 8 14 (l, J = 5 7Hz, 1H), 7 76 (b s, 1H), 7 42 (m, 2H), 7 40-7 10 (b s, 4H), 7 39 (d, J = 15 7 Hz, 1H), 7 28 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 24 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 19 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 06 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 91 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 87 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 80 (m, 2H), 6 55 (d, J = 15 7 Hz, 1H), 3 85 (s, 3H), 3 84 (s, 3H), 3 81 (s, 3H), 3 80 - 3 60 (m, 8H), 3 40 (m, 2H), 3 30 (m, 2H)

Аналогичной методикой и с использованием подходящих исходных материалов можно получить следующие продукты

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида,

FAB-MS m/z 723, (100, [M+H]⁺)

PMR (DMSO- d_6) δ

10 20 (s, 1H), 9 96 (s, 1H), 9 91 (s, 1H), 8 9 (b s, 2H), 8 6 (b s, 2H), 8 21 (t, J = 5 8 Hz, 1H), 6 7-7 3 (m, 10H), 7 47 (d, J = 15 4 Hz, 1H), 6 74 (d, J = 15 4 Hz, 1H), 3 85 (s, 3H), 3 83 (s, 3H), 3 80 (s, 3H), 3 75 (s, 8H), 3 49 (m, 2H), 2 60 (t, J = 6 5 Hz, 2H)

гидрохлорид 2-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

Раствор	200мг	4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминокоричной кислоты, 162 мг дициклогексилкарбодиимида и 106мг гидрата 1-
---------	-------	---

гидроксibenзотриазола в 10мл ДМФ перемешивали при 70°C в течение четырех часов, охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 310мг промежуточного продукта, полученного со стадии I, и 118мг бикарбоната калия

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, растворитель выпаривали в вакууме и сырой остаток очищали флэш-хроматографией (метилпепхлорид/метанол, 8/2), получая 180мг целевого соединения в виде желтого твердого продукта

FAB-MS m/z 739, (20, [M+H]⁺), 272, (100)

PMR (DMSO – d₆) δ

12 30 (b s, 1H), 10 02 (s, 1H), 9 96 (s, 1H), 9 91 (s, 1H), 9 7 (b s, 2H), 8 05 (t, J = 5 6 Hz, 1H), 7 45 (m, 2H), 7 39 (d, J = 15 6 Hz, 1H), 7 29 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 24 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 18 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 93 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 89 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 6 80 (m, 2H), 6 53 (d, J = 15 6 Hz, 1H), 3 90-3 70 (m, 8H), 3 87 (s, 3H), 3 84 (s, 3H), 3 81 (s, 3H), 3 40 (m, 2H), 2 36 (m, 2H)

Аналогичной методикой и с использованием подходящих исходных материалов можно получить следующие продукты

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N,N'-диметиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N,N'-диметиламида,

3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метил-амида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N,N'-диметиламида,

3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-этил-N-(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидоксим,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N-метил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропион-N-метиламида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метил-4-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-метокси-4-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида,

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3,5-диметил-4-N-этил-N-(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида, и

гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[3-N,N-бис(2-

хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-

карбоксамидо]пропион-N-метиламида

Пример 8

Таблетки, каждая из которых весит 0,250г и содержит 50мг активного вещества, получают следующим образом

Композиция для 10000 таблеток	
Гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида	500г
Лактоза	1400г
Кукурузный крахмал	500г
Тальк порошкообразный	80г
Стеарат магния	20г

Смешивали гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамида, лактозу и полови-

ну количества кукурузного крахмала, смесь затем принудительно пропускали через сито с размером ячеек 0,5мм

Кукурузный крахмал (10г) суспендировали в теплой воде (90мл) и получаемую пасту использо-

вали для грануляции порошка Гранулят сушили, измельчали на сите с размером ячеек 1,4мм, затем добавляли остальное количество крахмала, тальк и стеарат магния, осторожно смешивали и обрабатывали для превращения в таблетки

Пример 9

Капсулы, каждая из которых была рассчитана на дозу в 0,200г и содержала 20мг активного вещества, получают следующим образом

Композиция для 500 капсул	
Гидрохлорид 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидина	10г
Лактоза	80г
Кукурузный крахмал	5г
Стеарат магния	5г

Готовую препаративную форму капсулируют в виде твердых желатиновых капсул, состоящих из двух частей, и дозируют по 0,200 г на каждую капсулу

Пример 10

Внутримышечная инъекция 25 мг/мл

Инъецируемую фармацевтическую компози-

цию получают путем растворения 25г гидрохлорида 3-[1-метил-4-[1-метил-4-[1-метил-4-[4-N,N-бис(2-хлорэтил)аминоциннамоиламидо]пиррол-2-карбоксамидо]пиррол-2-карбоксамидо]пропионамидина в стерильном пропиленгликоле (1000мл) и запаивания ампул на 1 - 5мл

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71