

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 273**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2002** **E 02806338 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **20.10.2004** **EP 1467969**

54 Título: **Compuestos que se unen al surco menor del ADN**

30 Prioridad:

24.12.2001 GB 0130868

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.02.2013

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF STRATHCLYDE (100.0%)
16 RICHMOND STREET
GLASGOW G1 1XQ, GB**

72 Inventor/es:

**KHALAF, ABEDAWN;
WAIGH, ROGER y
SUCKLING, COLIN**

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 273 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Campo de la Invención

[0001] Esta invención se refiere a compuestos sintéticos que tienen afinidad por los ácidos nucleicos, y en particular a los compuestos que se unen al surco menor del ADN.

5 Antecedentes y Estado de la Técnica.

[0002] Debido a su papel fundamental en los procesos biológicos moleculares, el ADN representa un objetivo importante para la acción de los fármacos. Los compuestos que pueden reconocer secuencias definidas de ADN tienen una amplia variedad de usos potenciales, tales como la modulación de la expresión genética.

10 **[0003]** La superficie exterior del ADN de doble hélice tiene dos canales, concretamente, los surcos mayor y menor. Ambos surcos contienen información química a través de disposiciones de donantes y receptores de enlaces de hidrógeno, cargas electrostáticas, dipolos, regiones hidrofóbicas y así sucesivamente.

[0004] El surco mayor contiene aproximadamente el doble de contenido de información que el surco menor en términos del número de contactos potenciales de enlace de hidrógeno. En vista de esto, el surco mayor es el sitio de reconocimiento preferido para proteínas celulares tales como proteínas de control, promotoras y represoras.

15 **[0005]** Por el contrario, el surco menor normalmente (con algunas excepciones) está relativamente desocupado. La vulnerabilidad del surco menor lo convierte en un objetivo particularmente útil para los compuestos que se unen al ADN. De hecho, tal vez por esta misma razón, el surco menor es el sitio de unión de determinados antibióticos de origen natural (como netropsina y distamicina).

20 **[0006]** Netropsina y distamicina son oligopéptidos basados en monómeros aminoácidos de pirrol. Estos compuestos se unen ambos al ADN con constantes de disociación del orden de 10^{-5} M. también muestran una preferencia por las regiones del ADN ricas en AT. Aunque tienen actividad biológica intrínseca, la netropsina y la distamicina también tienen muchas limitaciones incluyendo toxicidad, afinidad moderada y limitada selectividad. Un número de trabajadores ha preparado por tanto análogos sintéticos de netropsina y distamicina, con el fin de superar estos inconvenientes. Muchos de estos compuestos son revisados por Sondhi et al. (Curr. Med. Chem. 4, 313 (1997)), Reddy et al. (Pharmacology & Therapeutics 84, 1 (1999)), Wemmer (Biopolymers 52, 197 (2001)) y Dervan (Bioorg. Med. Chem. 9, 2215 (2001)).

30 **[0007]** Compuestos diseñados para unirse a las regiones de ADN que contienen pares de bases GC se describen en, por ejemplo: Anti- Cancer Drug Design 5, 3 (1990); Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 7586 (1992); Biochemistry 32, 4237 (1993); Science 266, 647 (1994); Anti-Cancer Drug Design 10, 155 (1995); Bioorg. Med. Chem. 8, 985 (2000); y Mol. Biol. 34, 357 (2000). Otros varios análogos de netropsina y distamicina se describen en: J. Am. Chem. Soc. 114(15), 5911 (1992); Biochemistry 31, 8349 (1992); Bioconjugate Chem. 5, 475 (1994); Biochem. Biophys. Res. Commun. 222, 764 (1996); J. Med. Chem. 43, 3257 (2000); and Tetrahedron 56, 5225 (2000). Además, el uso de ciertos análogos de netropsina y distamicina como agentes antimicrobianos, antivirales y/o antitumorales se describe en Molecular Pharmacology 54, 280 (1998), Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(18), 2169 (1996), J. Med. Chem. 45, 805 (2002), Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 2007 (2002), solicitudes internacionales de patente WO 97/28123, WO 98/21202, WO 01/74898 y WO 02/00650, así como en las patentes US números 4,912,199 5,273,991 5,637,621 5,698,674 y 5,753,629. Métodos de síntesis de análogos de netropsina y distamicina se describen en US 6,090,947.

[0008] La captación celular de los análogos de distamicina se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 769 (2001)).

40 **[0009]** Una revista de Xie et al. (J Med. Chem. (1996), 39(5), 1049-1055) fue publicada en 1996, y se titula "Bisindolylmaleimides Linked to DNA Minor Groove Binding Lexitropsin: Synthesis, Inhibitory Activity against Topoisomerase I, and Biological Evaluation".

45 **[0010]** Ninguno de los documentos mencionados anteriormente describe análogos oligopéptidos de netropsina y distamicina, los cuales análogos comprendan al menos dos monómeros heterocíclicos, al menos uno de los cuales es sustituido en la parte heterocíclica por un grupo alquilo C_{3-5} ramificado, cíclico o parcialmente cíclico. Sorprendentemente, hemos encontrado que los compuestos de este tipo se unen con una alta afinidad y especificidad al surco menor del ADN.

Descripción de la Invención

[0011] Según la invención se proporciona un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable;

50 cuyos compuestos, sales o solvatos se unen al surco menor del ADN,

y a cuyos compuestos se hace referencia en lo sucesivo como "los compuestos de la invención".

[0012] Cuando se usa en este documento, el término “grupo heterocíclico” incluye grupos heterocíclicos de 4 a 12 miembros (ej., 5 a 10 miembros) que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S. El término por tanto incluye tales grupos que son mono o bicíclicos, y los cuales pueden ser saturados, parcialmente insaturados, aromáticos o, en su caso, parcialmente aromáticos. Grupos heterocíclicos preferidos incluyen grupos aromáticos o parcialmente aromáticos tales como pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, furanilo, tienilo, piridilo y coumarinilo. Grupos heterocíclicos particularmente preferidos incluyen pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo y oxazolilo.

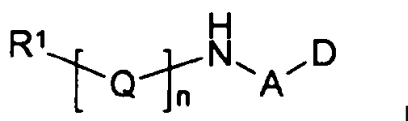
[0013] Los compuestos de la invención pueden ser proporcionados en una forma que los haga biodisponibles. Cuando es usado en este documento, el término “biodisponible” incluye compuestos que, después de la administración, tienen una forma en la cual pueden interactuar con un sistema biológico, proporcionando así una respuesta terapéutica medible. El término por lo tanto puede entenderse que incluye compuestos que son proporcionados al ADN en una forma y/o nivel que es suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica medible deseada o requerida. La biodisponibilidad de un compuesto puede ser predicha por una serie de medios conocidos por los expertos en la materia, incluyendo una medición de un coeficiente de reparto del compuesto entre agua (por ejemplo a un pH de entre 5 y 9) y un disolvente orgánico inmiscible con agua (ej., octanol), cuya medida puede ser utilizada para predecir el comportamiento en los tejidos del cuerpo del compuesto en cuestión (para una discusión de lo cual ver J. Med. Chem. 43, 3257-3266 (2000)).

[0014] La biodisponibilidad puede lograrse proporcionando compuestos de la invención en una forma (ej., una formulación farmacéutica) en la que sean presentados al ADN en una concentración apropiada para proporcionar una respuesta terapéutica medible. La biodisponibilidad puede alternativamente lograrse mediante el cambio de las propiedades físico-químicas de las especies activas, por ejemplo mediante la mejora de la solubilidad en agua utilizando técnicas conocidas por los expertos en la materia (ej., mediante la introducción de grupos básicos adicionales, tales como se describe en J. Med. Chem. 43, 3257-3266 (2000)).

[0015] Los compuestos de la invención pueden tener una alta afinidad para al menos una secuencia de ADN. Cuando se usa en este documento, el término “alta afinidad para al menos una secuencia de ADN” incluye compuestos que, cuando se unen a un surco menor de al menos un polímero o oligómero de ADN, tienen una constante de disociación de menos de 10^{-5} M, preferible menos de 10^{-6} M (tal como 10^{-7} M) y particularmente menos de 10^{-8} M. A este respecto, la constante de disociación puede medirse en condiciones conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo en agua a temperatura ambiente (ej., a o alrededor de 20°C) en presencia de un tampón (un tampón que estabiliza el pH a 7.5, como un borato (ej., a 0.02M) o Tris/HCl (ej., a 0.01M)) y a una concentración de ADN de entre 10 a 30 μ M (ej., 20 μ M). Alternativamente, pueden estimarse constantes de disociación mediante una comparación de la afinidad de unión de un compuesto a una secuencia determinada de ADN con la afinidad de unión de un compuesto bien conocido (ej., distamicina) a la misma secuencia.

[0016] A menos que se especifique lo contrario, el término “ADN” se refiere a un ADN de doble cadena. Además, cuando es usado en este documento el término “secuencia de ADN” incluye cualquier parte de (o todo) un polímero u oligómero de ADN que abarca tres o más pares de bases.

[0017] Según un aspecto adicional de la invención, se proporcionan compuestos de la formula I,



donde

R^1 representa Het¹, R^{1a}C(Q)- o D-A-N(H)-[Q]_nC(O)-E-C(O)-;

R^{1a} representa

H,

o

alquilo C₁₋₁₂ (cuyo último grupo está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo y arilo (cuyo último grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, halo, ciano, nitro, N(R^{3a})R^{3b}, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄));

A representa, en cada aparición cuando se usa en este documento, alquilenos C₂₋₆ o A¹-C(O)N(H)-A, donde A² se adjunta al grupo D;

A¹ representa alquilenos C₁₋₄;

A² representa alquilenos C₂₋₅;

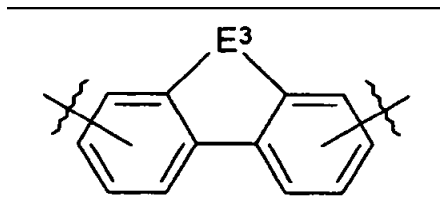
D representa, en cada aparición cuando se usa en este documento, $-N(R^{2a})R^{2b}$, $-C(=NR^{2c})N(R^{2d})R^{2e}$ o $-N(R^{2f})C(=NR^{2g})N(H)R^{2h}$;

R^{2a} y R^{2b} independientemente representan H, C₁₋₆ alquilo, Het² o R^{2a} y R^{2b} juntos representan (CH₂)₃₋₆, cuyo grupo alquileo es opcionalmente interrumpido por NR⁴ y/o opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilos C₁₋₄;

5 R^4 representa H, C₁₋₆ alquilo o Het³⁻;

R^{2c} a R^{2h} independientemente representa H o C₁₋₆ alquilo;

E representa $-E^1-Het^4-$, E^{2a} , $-(CH_2)_{0-3}N(H)C(O)-E^{2b}-C(O)N(H)(CH_2)_{0-3}-$ o un fragmento estructural de la formula



donde E^3 representa (CH₂)₁₋₂, CH=CH, CH=N, CH₂-N(R^a), (CH₂)₀₋₁C(O), (CH₂)₀₋₁O o (CH₂)₀₋₁S;

10 R^a representa H o C₁₋₆ alquilo;

E^1 representa (CH₂)₀₋₂ o CH=CH;

E^{2a} y E^{2b} independientemente representan C₂₋₄ alquenileno, C₃₋₆ cicloalquileo, fenileno o naftileno;

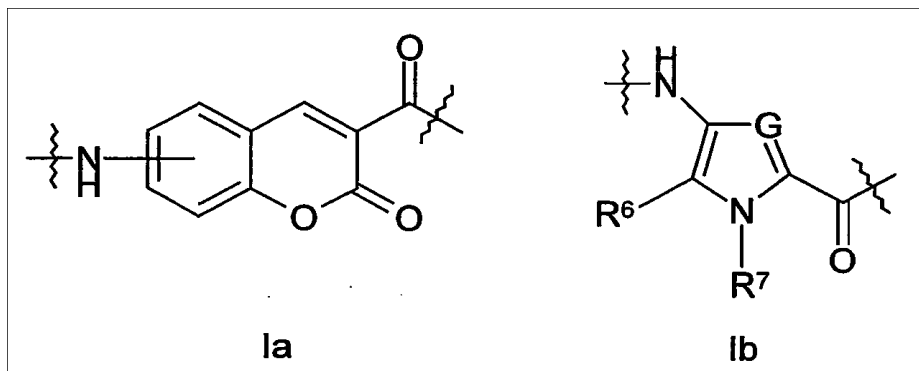
15 Het¹ Het⁴ independientemente representan grupos heterocíclicos de cuatro a doce miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, cuyos grupos heterocíclicos son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de =O, OH, halo, cyano, nitro N(R^{3a})R^{3b}, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi;

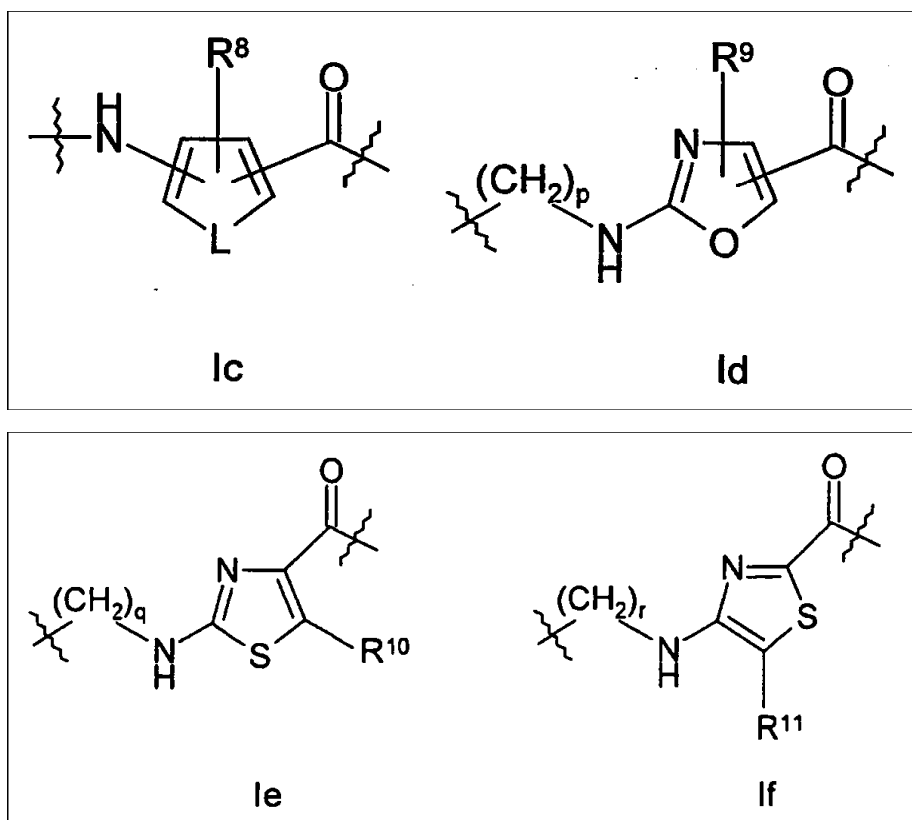
R^{3a} y R^{3b} independientemente representan, en cada aparición cuando se usa en este documento, H o C₁₋₄ alquilo, o R^{3a} representa $-C(O)R^5$;

R^5 representa H C₁₋₄ alquilo;

n representa, en cada aparición cuando se usa en este documento, 2, 3, 4 o 5;

20 cada Q individual representa independientemente un fragmento estructural de formula la, lb, lc, ld, le o lf





donde

R⁶ representa H o C₁₋₆ alquilo;

5 R⁷ representa C₁₋₁₂ alquilo;

R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan H o C₁₋₁₂ alquilo;

G representa CH o N;

L representa O o S;

p, q y r independientemente representa 0, 1, 2 o 3; y

10 siempre que el compuesto comprenda al menos un fragmento estructural de la fórmula Ib, Ic, Id, Ie, o If en la cual R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹, respectivamente, representan alquilo C₃₋₅ cíclico o parcialmente cíclico ramificado;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de las mismas,

a cuyos compuestos también se hace referencia en lo sucesivo como "los compuestos de la invención".

15 **[0018]** A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo y alcoxi tal como se definen en este documento pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (e.d. un mínimo de tres), pueden ser de cadena ramificada y/o cíclica. Además, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (e.d. un mínimo de cuatro), tales grupos alquilo y alcoxi pueden también ser parcialmente cíclicos/acíclicos. Tales grupos alquilo y alcoxi pueden ser saturados o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (e.d. un mínimo de dos), pueden ser insaturados y/o interrumpidos por uno o más átomos de oxígeno y/o azufre. A menos que se
20 especifique lo contrario, los grupos alquilo y alcoxi pueden también ser sustituidos por uno o más átomos de halo, y en especial flúor.

[0019] A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilenos tal como se definen en este documento pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (e.d. un mínimo de dos), pueden ser de cadena ramificada. Tales cadenas de alquilenos pueden también estar saturadas o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (e.d. un mínimo de dos), pueden ser insaturadas y/o interrumpidas por uno o más átomos de oxígeno y/o azufre. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilenos pueden también ser sustituidos por
25 uno o más átomos de halo.

[0020] El término “arilo”, cuando se usa en este documento, incluye grupos arilo C₆₋₁₀ tales como fenilo, naftilo, y similares. Cuando son sustituidos, los grupos arilo son preferiblemente sustituidos por entre uno y tres sustituyentes.

[0021] El término “halo”, cuando usado en este documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

[0022] Los grupos Het (Het¹ a Het⁴) que pueden ser mencionados incluyen aquéllos que contienen de 1 a 4 heteroátomos (seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno, y/o azufre) y en la cual el número total de átomos en el sistema de anillos está entre cinco y doce. Los grupos Het (Het¹ a Het⁴) pueden ser totalmente saturados, parcialmente insaturados, totalmente aromáticos, parcialmente aromáticos y/o de carácter bicíclico. Grupos heterocíclicos que pueden ser mencionados incluyen benzodioxanil, benzodioxepanil, benzodioxolil, benzofuranil, benzofurazanil, benzimidazolil, benzomorfolinil, benzotiazolil, benzotiofenil, benzoxazolil, cromanil, cinnolinil, coumarinil, dioxanil, furanil, hidantoinil, imidazolil, imidazo [1,2-a] piridinil, indolil, Isoquinolinil, isoxazolil, ftalazinil, maleimido, morfolinil, oxazolil, piperazinil, piperidinil, purinil, plranil, pirazinil, pirazolilo, piridinil, pirimindinil, pirrolidinonil, pirrolidinil, pirrolinil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil, 3-sulfolenil, tetrahidro-piranil, tetrahidrofuranil, tiazolilo, tienilo, tiocromanil, triazolil y similares. Los valores de Het¹, Het² y Het³ que pueden ser mencionados incluyen benzoxazolil. Los valores de Het⁴ que pueden ser mencionados incluyen indolil.

[0023] Derivados farmacéuticamente aceptables incluyen sales y solvatos. Sales que pueden ser mencionadas incluyen sales de adición de ácido.

[0024] Los compuestos de la formula I pueden exhibir tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y mezclas de las mismas están incluidas en el ámbito de la invención.

[0025] Compuestos de la formula I pueden también contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden presentar optoisomerismo y/ o diastereoisomerismo. El diastereoisomerismo puede ser separado utilizando técnicas convencionales, ej., cromatografía o cristalización fraccionada. Los diferentes estereoisómeros pueden ser aislados por separación de un racémico u otra mezcla de los compuestos utilizando técnicas convencionales, por ej. de cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente los isómeros ópticos deseados pueden hacerse mediante reacción de los apropiados materiales de partida ópticamente activos bajo condiciones que no causarán racemización o epimerización, o mediante derivación, por ejemplo con un ácido homóquiral seguido por la separación de los ésteres diastereoméricos por medios convencionales (ej., HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros están incluidos en el ámbito de la invención.

[0026] Grupos alquilo C₃₋₅ cíclicos o parcialmente cíclicos ramificados que pueden ser mencionados incluyen isopropil, ciclopropilmetil, isopentil y ciclopentil.

[0027] Compuestos preferidos de la formula I incluyen aquéllos en los que:

R^{1a} representa

H,

opcionalmente insaturado alquilo C₁₋₈, cuyo último grupo está sustituido por uno o más grupos halo y/o terminado por fenilo, cuyo último grupos está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, halo, ciano, nitro, N(R^{3a}) R^{3b}, C₁₋₂ alquilo y C₁₋₂ alcoxi;

A representa opcionalmente C₂₋₅ alquilenos o A¹-C(O)N(H)-A² insaturados;

A¹ representa C₁₋₃ alquilenos insaturados;

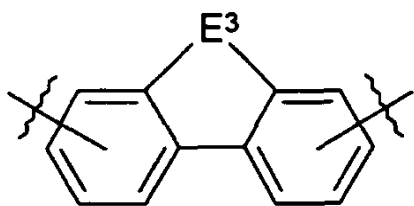
A² representa C₂₋₄ alquilenos insaturados;

R^{2a} y R^{2b} independientemente representan H, C₁₋₄ alquilo, Het² o R^{2a} y R^{2b} juntos representan (CH₂)₃₋₆, cuyo grupo alquilenos está opcionalmente interrumpido por NR⁴ y/o está opcionalmente sustituido por un grupo C₁₋₂ alquilo;

R⁴ representa C₁₋₄ alquilo o Het³

R^{2c} a R^{2h} independientemente representan H;

E representa -E¹-Het⁴-, cis- o trans-etilenos, ciclopropileno, 1,3- o 1-4-fenileno, -(CH₂)₁₋₂N(H)C(O)-fenileno-C(O)N(H)(CH₂)₁₋₂- o un fragmento estructural de la formula



donde E^3 representa $(CH_2)_2$, $CH=CH$, $C(O)$ o S ;

5 Het^1 a Het^3 independientemente representan grupos heterocíclicos de seis a diez miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N , O y S , cuyos grupos heterocíclicos son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$, OH , halo, ciano, nitro, $N(R^{3a})R^{3b}$, C_{1-2} alquilo y C_{1-2} alcoxi;

Het^4 representa un grupo heterocíclico aromático de nueve o diez miembros in sustituido que contiene uno o dos átomos N (ej., indolil, como 2,5- o 2,6-indolil);

10 R^{3a} y R^{3b} independientemente representan, en cada aparición cuando es utilizado en este documento, H o C_{1-2} alquilo, o R^{3a} representa $-C(O)R^{5-}$;

R^5 representa H o C_{1-2} alquilo;

R^6 representa H o C_{1-2} alquilo;

R^7 representa C_{1-8} alquilo;

R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} independientemente representan H o C_{1-8} alquilo;

15 p , q y r independientemente representan 0, 1 o 2;

n representa 3, 4 o 5 o, cuando R^1 representa metil, Het^1 o $D-A-N(H)-[Q]_n-C(O)-E-C(O)-$, luego n puede también representar 2;

el compuesto comprende al menos un fragmento estructural de la formula Ib, Ic, Id, Ie, o If en la cual R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} , respectivamente, representan C_{3-5} alquilo ramificado.

20 **[0028]** Compuestos más preferidos de la formula I incluyen aquéllos en que:

R^{1a} representa

H

C_{1-3} n-alquilo saturado, cuyo último grupo está terminado por fenilo (cuyo último grupo es opcionalmente sustituido por C_{1-2} alcoxi);

25 A representa opcionalmente C_{2-4} alquilenos saturado o $A^1-C(O)N(H)-A^2$;

A^1 representa $(CH_2)_{1-3}$;

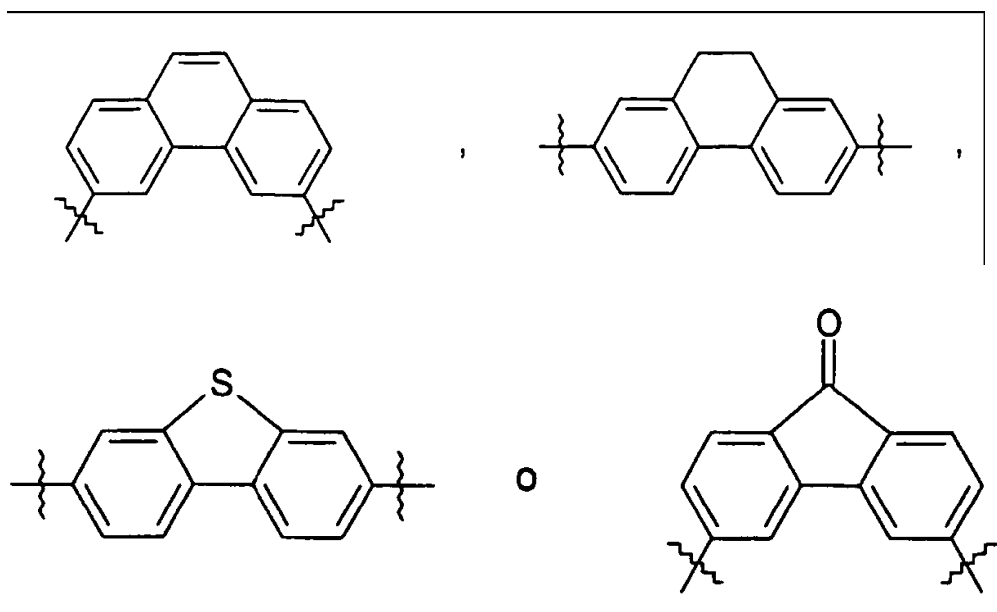
A^2 representa C_{2-4}

D representa $-N(R^{2a})R^{2b}$;

30 R^{2a} y R^{2b} independientemente representan C_{1-3} alquilo, o Het^2 o R^{2a} y R^{2b} juntos representan $(CH_2)_{3-5}$, cuyo grupo alquilenos está opcionalmente interrumpido por NR^4 4;

R^4 representa C_{1-3} alquilo o Het^3 ;

E representa $-(2,5-indolil)-$, $-(CH_2)_{0-2}-(2,6-indolil)-$, $-CH=CH-(2,6-indolil)-$, *trans*-etenileno, *trans*-ciclopropileno, 1,3- o 1,4-fenileno, $-CH_2N(H)C(O)-(1,3-$ o 1,4-fenileno)- $C(O)N(H)CH_2-$ o uno de los siguientes fragmentos estructurales



Het¹, Het², y/o Het³, independientemente representan heterociclos aromáticos de nueve o diez miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

5 R⁶ representa H;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹; independientemente representan C₁₋₆ alquilo saturado opcionalmente ramificado o R⁸ representa H;

p, q y r independientemente representan 0 o 1;

10 n representa 3, 4 o 5 o, cuando R¹ representa metil o D-A-N(H)-[Q]_n-C(O)-E-C(O)-, entonces n puede también representar 2;

el compuesto comprende al menos un fragmento estructural de la formula Ib, Ic, Id, Ie, o If en la cual R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹, respectivamente, representa iso- o sec-butilo, isopentil o, particularmente, isopropil.

el compuesto comprende al menos un fragmento estructural de la formula Ib, Ic, Id, Ie, o If en la cual R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹, respectivamente, representa etilo o, particularmente, metil.

15 **[0029]** Compuestos de la fórmula I que son aún más preferidos incluyen aquéllos en los que:

R^{1a} representa

H

Alquilo C₁₋₃ saturado (por ejemplo, metil) o

Metoxifenilacetil (por ejemplo *m*- o, particularmente, *p*-metonoxifenil);

20 Het¹ representa un heterociclo aromático de nueve elementos conteniendo dos heteroátomos seleccionados de N, O y S (por ejemplo

1,3-benzoxazol-2-il);

A representa saturated C₂₋₄ *n*-alquilenos (por ejemplo *n*-propileno) o A¹-C(O)N(H)-A²,

A¹ representa (CH₂)₂;

25 A² representa (CH₂)₃;

R^{2a} and R^{2b} ambos representan metil;

E representa -CH₂N(H)C(O)-(1,3-fenileno)-C(O)N(H)CH₂-;

El grupo -NH- en el fragmento estructural de la fórmula Ia está unido en la posición 6 del sistema de anillo de coumarina;

R⁷ representa alquilo C₁₋₃ saturado, opcionalmente ramificado (por ejemplo metil, etilo o isopropil);

R⁸ representa isopropil o, particularmente, H;

R⁸ representa metil;

Los grupos -NH- y -C(O)- en el fragmento estructural de la fórmula Ic están unidos en las posiciones 2 y 5, respectivamente, anillo de furano o tiofeno;

5 R⁹, R¹⁰ y R¹¹ independientemente n alquilo C₁₋₃ saturado, opcionalmente ramificado (por ejemplo isopropil);

p representa 1;

q y r representan 0;

el grupo -C(O) en el fragmento estructural de la fórmula Id está unido en la posición 4 del anillo de oxazol;

10 n representa 3 o, cuando R¹ representa metil, n representa 2 o 3, o, cuando R¹ representa D-A-N(H)-[Q]_n-C(O)-EC(O)-, entonces n representa 2;

el compuesto comprende al menos un fragmento estructural de fórmula Ib, Ic, Id, le o If en el cual R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹, respectivamente, representan isopropil.

[0030] Compuestos particularmente preferidos de la fórmula I incluyen aquéllos en los cuales:

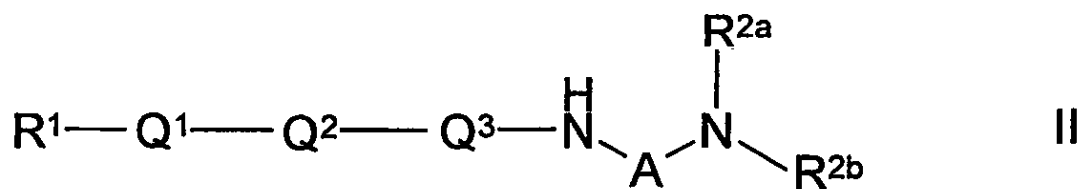
15 cada Q independientemente representa un fragmento estructural de fórmula Ib, Id, le o If (tal como un fragmento estructural de la fórmula Ib o le);

G representa CH;

R⁷ representa metil o isopropil.

[0031] Compuestos de la fórmula I que pueden ser mencionados incluyen aquéllos en los que cada Q no representa un fragmento estructural de la fórmula Id.

20 **[0032]** Según un aspecto más de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula I los cuales son compuestos de la fórmula II,



en donde

R¹ representa Het¹, R^{1a}C(O)- o D-A-N(H)-Q³-Q²-Q¹-C(O)-E-C(O)-;

25 Q¹ está ausente o representa un fragmento estructural de la fórmula Ia, Ib, Ic, Id, le o If;

Q² representa un fragmento estructural de la fórmula Ib, le o If;

Q³ representa un fragmento estructural de la fórmula Ib, Id, le o If; y

Het¹, R^{1a}, D, A, E, R^{2a}, R^{2b}, A y los fragmentos estructurales de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, le y If son como anteriormente definidos;

30 siempre que:

(a) al menos uno de Q¹, Q² y Q³ representa un fragmento estructural de la fórmula Id, le o If; y

(b) al menos uno de R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ (cualquiera que esté/estén presentes) representa alquilo C³⁻⁵ ramificado, cíclico o parcialmente cíclico.

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

35 cuyos compuestos son también mencionados en lo sucesivo como "los compuestos de la invención".

[0033] Compuestos de la fórmula II que pueden ser mencionados incluyen aquéllos en los que al menos uno de R⁷,

R^8 , R^9 , R^{10} y R " (cualquiera que esté/estén presentes) representa alquilo C^{3-5} ramificado, cíclico o parcialmente cíclico.

[0034] Compuestos preferidos de la fórmula II incluyen aquéllos en los cuales:

Q^1 representa un fragmento estructural la fórmula Ic, o, particularmente, un fragmento estructural de la fórmula Ib, le o If, o, cuando R^1 representa metil o D-A-N(H)- Q^3 - Q^2 - Q^1 -C(O)-E-C(O)-, entonces Q^1 puede también estar ausente;

- 5 Q^2 representa un fragmento estructural de la fórmula Ib en el cual G representa CH, o un fragmento estructural de la fórmula le en el cual q representa O;

Q^3 representa un fragmento estructural de la fórmula Id, le o If;

al menos uno de R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} (cualquiera que esté/estén presentes) representa alquilo C^{3-5} ramificado.

[0035] Compuestos más preferidos de la fórmula II incluyen aquéllos en los cuales:

- 10 Q^1 representa un fragmento estructural de la fórmula le o, particularmente, un fragmento estructural de la fórmula Ib en la cual G representa CH, o, cuando R^1 representa metil, entonces Q^1 puede estar también ausente, o, cuando R^1 representa D-AN(H)- Q^3 - Q^2 - Q^1 -C(O)-E-C(O)-, entonces Q^1 esta ausente;

Q^3 representa un fragmento estructural de la fórmula le.

al menos uno de R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} (cualquiera que esté/estén presentes) representa isopropil o isopentil;

- 15 al menos uno de R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} (cualquiera que esté/estén presentes) representa etilo o, particularmente, metil.

[0036] Otros compuestos preferidos de la fórmula II incluyen aquéllos en los cuales:

Q^1 y Q^3 representan un fragmento estructural de la fórmula Ib en el que R^6 representa H y R^7 representa metil; y

- 20 Q^2 representa un fragmento estructural de la fórmula Ib en el cual R^6 representa H y R^7 representa alquilo C_{3-5} ramificado, cíclico o parcialmente cíclico (por ejemplo ciclopropilmetil, ciclopentil o, particularmente, isopentil o isopropil).

[0037] En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I o la fórmula II puede ser uno que comprende:

(a) al menos un fragmento estructural de la fórmula Id en la cual p representa O y R^9 representa alquilo C_{3-5} ramificado, cíclico o parcialmente cíclico (por ejemplo ciclopropilmetil, isopentil, ciclopentil o, particularmente, isopropil); y/o,

- 25 (b) al menos un fragmento estructural de la fórmula le en el cual q representa O y R^{10} representa alquilo C_{3-5} ramificado, cíclico o parcialmente cíclico (por ejemplo ciclopropilmetil, isopentil, ciclopentil o, particularmente, isopropil).

[0038] En esta realización de la invención, el compuesto de la fórmula I o la fórmula II puede particularmente ser uno que comprende al menos un fragmento estructural de la fórmula le en el cual q representa O y R^{10} representa isopropil.

- 30 **[0039]** Compuestos de la fórmula I y II que pueden ser mencionados incluyen aquéllos en los cuales p, q y r, en cualquiera de los fragmentos estructurales Id, le y If, respectivamente, en los que estan presentes, representan O.

[0040] Compuestos preferidos de la formula I y II incluyen aquéllos que se unen al surco menor del ADN.

[0041] Compuestos preferidos de la invención incluyen aquéllos que tienen diferentes afinidades de unión en diferentes sitios de unión al surco menor en moléculas de ADN de doble cadena con más de un sitio de unión al surco menor.

- 35 **[0042]** Cuando usado en este documento, el término "diferentes sitios de unión al surco menor " incluye referencias a los surcos menores que difieren con respecto a las secuencias de pares de bases que ellos contienen (donde las secuencias pueden comprender pares de bases AT, pares de bases GC o mezclas de los mismos). Sin embargo, el término también incluye referencias a surcos menores que, aunque puedan contener la misma secuencia de pares de bases, o secuencias muy parecidas (por ejemplo secuencias tales como las que constan exclusivamente de pares de bases AT, diferenciándose únicamente respecto al orden de los pares de bases), se diferencian con respecto a:

- 40 (a) la posición de la secuencia en el surco menor;
- (b) las secuencias de pares de bases que están en uno o ambos extremos de la secuencia que correlaciona al sitio de unión;
- (c) el ángulo de ataque de los pares de bases en el surco menor;
- (d) la anchura del surco menor.

[0043] Compuestos de la invención que pueden ser mencionados incluyen aquéllos que se unen y/o tienen especificidad a las secuencias de ADN que contienen al menos un apareamiento de bases GC..

[0044] Cuando se usa en este documento, el término "unirse a las secuencias de ADN que contienen al menos un apareamiento de base GC " se refiere a compuestos que, aunque se unen a los surcos menores del ADN que contienen pares de bases AT solamente, también se unen a los surcos menores del ADN que contienen al menos un apareamiento de base GC (por ejemplo la unión de los compuestos al ADN es "tolerante" de la sustitución de pares de bases AT con pares de bases GC).

[0045] Cuando se usa en este documento, el término "especificidad a secuencias de ADN que contienen al menos un apareamiento de base GC " se refiere a compuestos que se unen con una afinidad mediblemente mayor a surcos menores del ADN que contienen al menos un apareamiento de base GC que lo que lo hacen a surcos menores del ADN que contienen pares de bases AT solamente.

[0046] Con relación a lo mencionado antes, la afinidad al ADN puede ser medida por técnicas conocidas por los entendidos en la materia, como la electroforesis capilar, por ejemplo como se describe en lo sucesivo. Además, la afinidad a ciertas secciones del ADN pueden estar determinadas por técnicas conocidas por los entendidos en la materia, tales como huellas de ADN, por ejemplo como se describe en lo sucesivo.

[0047] A este respecto, los compuestos preferidos de la invención incluyen:

(i) compuestos de la fórmula I, como antes definido aquí, siempre que el compuesto comprenda al menos un fragmento estructural de la fórmula Id, Ie o If;

(ii) compuestos de la fórmula II, como definido antes en este documento.

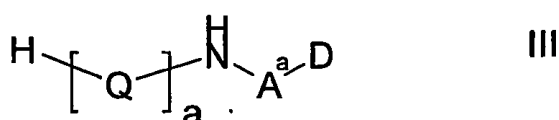
[0048] Compuestos preferidos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos revelados más adelante.

Preparación

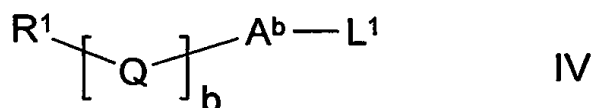
[0049] Compuestos de la invención pueden ser preparados usando técnicas (por ejemplo síntesis de péptidos) conocidas por los entendidos en la materia, utilizando materiales de partida que son o bien disponibles comercialmente, como se conoce en la literatura, o pueden ser obtenidos bien por analogía con los procesos descritos más adelante, o por procedimientos sintéticos convencionales, conforme a técnicas estándar; y reactivos apropiados y condiciones de reacción apropiados.

[0050] Según la invención existe se proporciona también un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I que comprende:

(a) Reacción de un compuesto de la fórmula III,



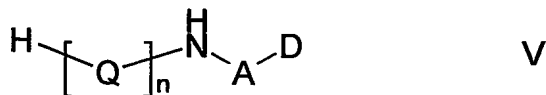
en donde A^a representa A o, cuando a representa 0, entonces A^a puede también representar A^2 y Q, D, A y A^2 son como antes definidos en el documento y a es como se define abajo, con un compuesto de la fórmula IV,



en donde A^b representa un enlace directo o $-\text{A}^1-\text{C}(\text{O})-$, como corresponda, L^1 representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo halo, tal como cloro, alcoxi C_{1-6} , tal como un grupo etoxi, triclorometil, hidroxil o alcoxi (por ejemplo un grupo alcoxibencilico) que es un grupo funcional de un polímero funcionalizado (por ejemplo resina BALa-PAM, o derivados de la misma)), a y b ambos representan enteros de 0 a 5, siendo la suma de los dos 2, 3, 4 o 5, y R^1 y Q son como definidos antes en el documento, por ejemplo bajo condiciones conocidas para los entendidos en la materia (por ejemplo: (i) cuando L^1 representa etoxi, por reacción a entre -10°C y la temperatura ambiente y temperatura de reflujo en la presencia de etanol; (ii) cuando L^1 representa halo, por reacción a entre -10°C y la temperatura ambiente en presencia de una base adecuada tal como diisopropilamina y un disolvente apropiado tal como diclorometano; (iii) cuando L^1 representa hidroxil, por reacción a aproximadamente la temperatura ambiente en presencia de un agente apropiado acoplante tal como HBTU (o una combinación de una carbodiimida, tal como diisopropilcarbodiimida, y HOBt), un disolvente adecuado tal como DMF, y opcionalmente en la presencia de una base amina terciaria tal como NMM; y (iv) cuando L^1 representa un grupo alcoxibencilico derivado de una resina BALa-PAM, por reacción a entre la

temperatura ambiente y la temperatura de reflujo (por ejemplo 55°C) en la presencia de un disolvente adecuado, tal como THF); o

(b) para compuestos de la fórmula I en la cual R^1 representa $D-Y-N(H)-[Q]_n-C(O)-E-C(O)-$, reacción de dos equivalentes de un compuesto de la fórmula V,



en donde Q, n, A y D son como antes descritos, con un compuesto de la fórmula VI,



en donde L^2 representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo halo o, particularmente, hidroxilo), los dos grupos L^2 siendo los mismos o diferentes, y E es como definido antes en el documento, por ejemplo bajo condiciones conocidas para los entendidos en la materia (por ejemplo como descrito con relación al proceso (a) anterior).

[0051] Compuestos de las formulas III, IV, V y VI, y derivados de las mismas, bien están comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura, o pueden ser obtenidos bien por analogía con los procesos aquí descritos, o por procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas estándar, de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando reactivos y condiciones de reacción apropiados.

[0052] Sustituyentes en los grupo(s) arilo (por ejemplo fenil), y heterocíclicos en compuestos definidos en este documento pueden ser convertidos a otros sustituyentes reivindicados utilizando técnicas bien conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, hidroxilo puede ser convertido en alcoxi, fenil puede ser halogenado para dar halofenil, nitro puede ser reducido para dar amino, halo puede ser desplazado por ciano, etc. La persona entendida también apreciará que varios interconversiones y transformaciones de grupos funcionales o sustituyentes estándar dentro de ciertos compuestos de la fórmula I proporcionarán otros compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, alquilenilo puede ser reducido a alquileo, carbonil puede ser reducido a hidroxilo o metileno, etc.

[0053] Los compuestos de la invención pueden ser aislados de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

[0054] Será apreciado por los expertos en la materia que, en el proceso descrito arriba, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden estar, o pueden necesitar estar, protegidos por grupos de protección.

[0055] Grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo y dialkylalkilsililo (por ejemplo *tert*-butildimetilsilil, *tert*-butildifenilsilil o trimetilsilil), grupos tetrahidropiranil y alquilcarbonil (por ejemplo grupos metil- y etilcarbonil-). Grupos adecuados de protección para amino incluyen bencilo, *tert*-butiloxycarbonil, 9-fluorenilmetoxycarbonil o benciloxycarbonil. Grupos adecuados de protección para ácido carboxílico incluyen ésteres de C_{1-6} alquilo o de bencilo

[0056] La protección y desprotección de grupos funcionales pueden tener lugar antes o después de cualquiera de los pasos de reacción descritos antes en el documento.

[0057] Los grupos de protección pueden ser eliminados conforme a técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia y como más adelante se describe.

[0058] El uso de los grupos de protección está completamente descrito en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

[0059] Personas entendidas en la materia apreciarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención de una manera alternativa, y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos del proceso individual aquí mencionados pueden ser realizados en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden ser realizadas en una diferente etapa en la ruta total (por ejemplo los sustituyentes pueden ser añadidos a, y/o transformaciones químicas realizarse sobre, intermedios diferentes a aquellos asociados antes en el documento con una particular reacción). Esto dependerá *inter alia* de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave y la estrategia de grupo de protección (si hay alguna) a ser adoptada. Claramente, el tipo de química implicada influenciará la elección del reactivo que se use en dichos pasos sintéticos, la necesidad, y tipo, de grupos de protección que sean empleados, y la secuencia para realizar la síntesis.

[0060] Algunos de los intermedios mencionados antes en el documento son novedosos. Según un aspecto adicional de la invención se proporciona así un compuesto de la fórmula V, o un derivado protegido del mismo.

Usos y Preparaciones Farmacéuticos

[0061] Compuestos de la invención son útiles porque poseen actividad farmacológica. Por tanto son indicados como productos farmacéuticos.

[0062] Así, según un aspecto adicional de la invención se proporciona los compuestos de la invención para usarse como productos farmacéuticos.

5 **[0063]** En particular, los compuestos de la invención se unen al ADN, por tanto inhibiendo la unión a ese ADN de una enzima necesaria para replicación, con el efecto de que la replicación del ADN es inhibida.

[0064] Así, según un aspecto adicional de la invención se proporciona un método ex vivo para inhibir la replicación del ADN, cuyo método comprende contactar el ADN con una cantidad inhibitoria de un compuesto de la invención.

10 **[0065]** Debido a su capacidad de inhibir la replicación del ADN (por ejemplo inhibiendo la transcripción bloqueando la unión o desplazamiento de proteínas reguladoras o complejos ADN-enzima, tal como con transcriptasa reversa o topoisomerasas), los compuestos de la invención tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades que descansan en la replicación del ADN para su propagación. Tales enfermedades incluyen cánceres y las que implican virus, bacterias, hongos u otros microorganismos (por ejemplo enfermedades implicando parásitos, tales como la malaria).

15 **[0066]** Así, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad que confía en la replicación del ADN para su propagación, en donde la enfermedad es seleccionada de cáncer, o una infección microbiana vírica, bacteriana, fúngica u otra. Tal tratamiento puede ser particularmente útil donde la persona padeciendo de esa enfermedad está inmunocomprometida.

20 **[0067]** Debido a que tienen un modo de actuación diferente a muchos agentes antivirales, antibacterianos, antihongos u otros agentes antimicrobianos (por ejemplo antiparasitarios), los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de infecciones microbianas víricas, bacterianas, de hongos u otras infecciones (por ejemplo parasitarias) donde el agente infeccioso es resistente a uno o más agentes antiviricos, antibacterianos u otros agentes antimicrobianos (por ejemplo antiparasitarios) con un diferente modo de actuación. A este respecto, según un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una infección vírica, bacteriana, fúngica u otra infección microbiana (por ejemplo parasitaria), donde el agente infeccioso vírico, bacteriano, de hongos u otro agente infeccioso microbiano (por ejemplo parasitario) es resistente a uno o más agentes anti-virales, anti-bacterianos, anti-fúngicos u otros anti-microbianos (por ejemplo, anti-parasitarios), que no actúan inhibiendo la replicación del ADN.

30 **[0068]** Así como teniendo utilidad por si mismos en el tratamiento de las enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación, los compuestos de la invención pueden ser usados en combinación con uno o más compuestos distintos o regímenes de tratamiento que son usados para tratar tal enfermedad. Así, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de una enfermedad que depende de la replicación del ADN para su propagación, en donde la enfermedad es seleccionada de cáncer, o una infección vírica, bacteriana, fúngica u otra infección microbiana en combinación con uno o más agentes que se sabe que son efectivos en tratar esa enfermedad.

35 **[0069]** Cuando se usa en este documento, el término "en combinación con" incluye la administración de los otros agente(s) que se sabe que son efectivos en tratar la enfermedad, antes, durante y/o tras la administración de un compuesto de la invención. Cuando se administra más de un agente distinto, el término también incluye la administración de los otros diferentes agentes en diferentes momentos respecto al momento de administración de un compuesto de la invención. Los agentes que se sabe que son efectivos en tratar enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación (por ejemplo agentes anticancerígenos, antiviricos, antibacterianos, antifúngicos u otros agentes antimicrobianos (por ejemplo antiparasitarios)) incluyen los listados bajo los títulos relevantes de "Martindale: The Complete Drug Reference", 32nd Edition, the Pharmaceutical Press, London (1999).

45 **[0070]** Agentes cancerígenos también incluyen agentes no químicos tales como radiación ionizante (por ejemplo radiación de partículas subatómicas tales como partículas α , partículas β , neutrones, protones, mesones e iones pesados o radiación electromagnética tal como rayos X de alta frecuencia o rayos gamma). Agentes químicos anticancerígenos que pueden ser mencionados incluyen:

(a) Agentes alquilantes incluyendo:

(i) nitrógeno mostaza tal como mecloretamina (HN_2), ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano (sarcolisina L) y clorambucilo;

50 (ii) etileniminas y metilmelaminas tales como hexametilmelamina, tiotepa;

(iii) sulfonatos y tiosulfonatos de alquilo tales como busulfán, metanosulfonato de metil (MMS) y metanotiosulfonato de metil;

(iv) nitrosoureas y nitrosoguanidinas tales como carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU), estreptozocina (estreptozotocina) y N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG); y

- (v) triazenos tales como dacarbazina (DTIC; carboxamida de dimetiltriazenoimidazol).
- (b) Antimetabolitos incluyendo:
- (i) análogos de ácido fólico tales como metotrexato (ametofterina);
- 5 (ii) análogos de pirimidina tales como fluorouracil (5-fluorouracil; 5-FU), floxuridina (fluorodeoxiuridina; FUdR) y citarabina (arabinósido de citosina); y
- (iii) análogos de purina e inhibidores relacionados tales como mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP), tioguanina (6-tioguanina; TG) y pentostatina (2'-deoxicoformicina).
- (c) Productos Naturales incluyendo:
- (i) alcaloides de la vinca tales como vinblastina (VLB) y vincristina;
- 10 (ii) epipodofilotoxinas tales como etoposida y teniposida;
- (iii) antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina A, C, D o F), daunorubicina (daunomicina; rubidomicina), doxorubicina, bleomicina, plicamicina (mitramicina) y mitomicina (mitomicina A, B o C);
- (iv) enzimas tales como asparaginasa L; y
- (v) modificadores de respuesta biológica tales como alfenomas de interferón .
- 15 (d) Agentes misceláneos incluyendo:
- (i) complejos de coordinación de platino tales como cisplatino (cis-DDP) y carboplatino;
- (ii) antracenediona tal como mitoxantrona y antraciclina;
- (iii) urea sustituida tal como hidroxiaurea;
- (iv) derivados de hidracina de metil tales como procarbazona (N-metilhidrazina, MIH);
- 20 (v) supresores adrenocorticales tales como mitotano (*o,p'*-DDD) y aminoglutetimida;
- (vi) taxol y análogos/derivados;
- (vii) agonistas/antagonistas de hormona tales como flutamida y tamoxifén;
- (viii) compuestos fotoactivables (por ejemplo psoralenos);
- (ix) inhibidores de topoisomerasa de ADN (por ejemplo m-amsacrina y camptotecina);
- 25 (x) agentes de anti-angiogénesis (por ejemplo SU6668, SU5416, combretastatina A4, angiostatina y endostatina); y
- (xi) agentes inmunoterapéuticos (por ejemplo anticuerpos radioetiquetados tales como Bexxar™ y Theragyn™ (Pemtumomab™)).
- 30 **[0071]** Agentes antivíricos que pueden ser mencionados incluyen aciclovir, ganciclovir, AZT, ddI, hidroclicloruro de amantadina, pranobex de inosina, vidarabina, y similares.
- [0072]** Agentes antibacterianos que pueden ser mencionados incluyen penicilinas naturales y sintéticas y cefalosporinas, sulfonamidas, eritromicina, kanomicina, tetraciclina, cloranfenicol, rifampicina e incluyendo gentamicina, ampicilina, bencilpenicilina, penicilina benetamina, penicilina benzatina, feneticilina, fenoximetil-penicilina, penicilina procaina, cloxacilina, flucloxacilina, meticilina sódica, amoxicilina, hidroclicloruro de bacampicilina, ciclacilina, mezlocilina, pivampicilina, hidroclicloruro de talampicilina, carfecilina sódica, piperacilina, ticarcilina, mecilinam, pirmecillina, cefaclor, cefadroxil, cefotaxima, cefoxitina, cefsulodina sódica, ceftazidina, ceftizoxima, cefuroxima, cefalexina, cefalotina, cefamandola, cefazolina, cefradina, latamoxef disódica, aztreonam, hidroclicloruro de clortetraciclina, clomociclina sódica, hidroclicloruro de demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina, amikacina, sulfato de frameticina, sulfato de neomicina, netilmicina, tobramicina, colistina, fusidato sódico, sulfato B de polimixina, espectinomina, vancomicina, sulfaloxato de calcio, sulfametopirazona, sulfadiazina, sulfadimidina, sulfaguanidina, sulfaurea, capreomicina, metronidazol, tinidazol, cinoxacina, ciprofloxacina, nitrofurantoina, hexamina, estreptomina; carbenicilina, colistimetato, polimixina B, furazolidona, ácido nalidixico, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, lincomicina, cicloserina, isoniazida, etambutol, etionamida, pirazinamida y similares.
- 40 **[0073]** Agentes antifúngicos que pueden ser mencionados incluyen miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol,
- 45

ácido fusídico, amfotericina, flucitosina, griseofulvina, natamicina, nistatina, y similares.

[0074] Agentes antiparasitarios (por ejemplo agentes antimalarios) que pueden ser mencionados incluyen pirimezamina, proguanil, cloroquina, primaquina, mefloquina, quinina, tetraciclina, atovacuona, artemisinina, dihidroartemisinina, arteéter, arteéter, ácido artesúico y sus sales, y sulfonamidas.

5 **[0075]** Cuando un compuesto de la invención es administrado a un paciente en combinación con uno o más agentes distintos que son conocidos por ser efectivos en tratar enfermedades que dependen de la replicación de ADN para su propagación, el compuesto de la invención y el(los) otro(s) agente(s) puede(n) ser administrado(s) por separado o, convenientemente, como una composición individual. Así, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto de combinación comprendiendo los componentes:

10 (A) una formulación farmacéutica comprendiendo un compuesto de la invención; y

(B) una formulación farmacéutica comprendiendo uno o más agentes químicos distintos que son conocidos por ser efectivos en tratar enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación.

15 **[0076]** El producto de combinación según este aspecto de la invención proporciona la administración de un compuesto de la invención en conjunción con uno o más agentes químicos distintos que son conocidos por ser efectivos en tratar enfermedades que dependen de la replicación de ADN para su propagación, y puede así ser presentado bien como componentes separados (por ejemplo (A) y (B) por separado), o puede estar presentado (es decir formulado) como una preparación combinada (por ejemplo presentado como un sola formulación incluyendo un compuesto de la invención y uno o más agentes químicos distintos que son conocidos por ser efectivos en tratar enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación). Cuando los componentes (A) y (B) están presentados como componentes separados, el producto de combinación puede alternativamente ser denominado "un kit-de-partes".

20 **[0077]** En este aspecto de la invención, otros agentes químicos que son conocidos por ser efectivos en tratar enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación incluyen aquéllos a los que se ha hecho referencia o mencionado antes en el documento. Así, en una realización preferida de este aspecto de la invención, los otros agentes químicos conocidos por ser efectivos en tratar enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación son uno o más agentes químicos anticancerígenos, antivíricos, antibacterianos, antifúngicos y/o agentes antiparasitarios (por ejemplo los agentes a los antes referidos o mencionados).

25 **[0078]** En una realización adicional preferida de este aspecto de la invención, cada uno de los componentes (A) y (B) es formulado en mezcla con un adyuvante aceptable farmacéuticamente, adjuvante, diluyente o soporte.

30 **[0079]** Los compuestos de la invención normalmente será administrada por vía oral, subcutánea, intravenosa, intrarterial, transdérmica, intranasal, por inhalación, o por cualquier otra ruta parenteral, en la forma de preparaciones farmacéuticas comprendiendo los ingredientes activos bien como una base libre o una sal de adición de ácido inorgánico u orgánico no tóxica, en una forma de dosis farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente a tratar, así como la ruta de administración, las composiciones pueden ser administrada en dosis variables.

35 **[0080]** Según un aspecto adicional de la invención se provee así una formulación farmacéutica incluyendo un compuesto de la invención en mezcla con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable. Tales formulaciones pueden ser usadas para el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación. Así, en una realización de este aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica incluyendo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable, un compuesto de la invención y otro u otros agentes químicos que son conocidos por ser efectivos en tratar enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación (por ejemplo uno o más agentes químicos anticancerígenos, antivíricos, antibacterianos, antifúngicos y/o antiparasitarios, tales como los agentes antes referidos o mencionados en este documento).

40 **[0081]** Dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en tratamientos terapéuticos de humanos son de aproximadamente 1 a 2000 mg/m².

45 **[0082]** El modo de administración y régimen de dosificación más eficaz para los compuestos de la invención depende de diversos factores, incluyendo la afección particular a tratar, la extensión y localización de esta afección en el paciente tratado, así como el estado del paciente y su reacción al compuesto que se administra. En consecuencia, las dosificaciones de los compuestos de la invención deberían ajustarse para adecuarse al paciente individual. Los métodos para determinar la dosis apropiada para un paciente individual serán conocidos por los entendidos en la materia.

50 **[0083]** Así como tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades, los compuestos de la invención son también útiles en diversos métodos de ensayo basados en la unión del ADN. Por ejemplo, se sabe que los compuestos que se unen al surco menor del ADN tienen la capacidad de estabilizar duplex de ADN, así como estabilizar un duplex de ADN totalmente emparejado (en términos de pares de bases) en una mayor extensión que un duplex de ADN desparejado, por tanto posibilitando una discriminación más fácil entre los duplex totalmente emparejados y los desparejados (por ejemplo en términos de las temperaturas de fusión de los duplex).

[0084] Así, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método ex vivo para estabilizar un duplex de ADN formado entre la primera y segunda cadenas individuales de ADN, cuyo método comprende contactar ese duplex de ADN con un compuesto de la invención.

[0085] Además, también se proporciona un método ex vivo para aumentar la diferencia en temperaturas de fusión entre primeros y segundos duplex de ADN, en donde cada duplex de ADN está formado de una primera cadena sencilla de ADN que es la misma en cada duplex y una segunda cadena sencilla de ADN que es diferente en cada duplex, cuyo método comprende contactar cada duplex de ADN con un compuesto de la invención. En una realización preferida, el primer duplex de ADN tiene un mayor grado de emparejamiento de pares de bases (por ejemplo está emparejado completamente) que el segundo duplex de ADN, que tiene al menos un desparejamiento de pares de bases.

[0086] Los compuestos que estabilizan duplex de ADN totalmente emparejados en una mayor extensión que duplex de ADN desparejados pueden ser usados para reducir los niveles de resultados "falsos positivos" en técnicas de ensayo de hibridación de ADN, por ejemplo como se describe en la US 6,221,589, las revelaciones de la cual son aquí incorporados por referencia. La reducción en los resultados "falso positivos" puede ser lograda por medio del uso de condiciones más restrictivas (por ejemplo temperaturas de lavado más elevadas) después de una reacción de hibridación en la presencia de un compuesto estabilizante de duplex que es posible después de una reacción en la ausencia de tal compuesto. Así, se provee adicionalmente un método ex vivo para incrementar la temperatura máxima de un lavado después de una reacción de hibridación de ADN, el método comprendiendo la provisión de un compuesto de la invención a la mezcla de reacción de hibridación. Cuando se usa en este documento, el término "temperatura máxima de un lavado después de una reacción de hibridación de ADN" se refiere a la temperatura más elevada posible de lavado que no resulte en una pérdida sustancial de los resultados "positivos verdaderos" (es decir los duplex de ADN totalmente o más altamente emparejados).

[0087] Cuando se usa aquí en relación a los métodos antes mencionados que implican duplex de ADN, el término "contactar" incluye mezclar un compuesto de la invención con un duplex de ADN. Sin embargo, el término también incluye unir (por ejemplo unir covalentemente) un compuesto de la invención (por ejemplo un compuesto de la invención que lleva un grupo haloalquilo), o un derivado del mismo (por ejemplo un compuesto de la fórmula V) que lleva un grupo funcional (por ejemplo un grupo hidroxilo, amino o ácido carboxílico) que puede ser usado para formar una unión adecuada, a una o ambas cadenas sencillas de ADN que forman el duplex. Tales cadenas sencillas "etiquetadas" de ADN pueden ser usadas como iniciadores, sondas de captura, o en un número de diferentes ensayos (por ejemplo los ensayos de detección y captura, ensayos de 5'-nucleasa y ensayos Beacon).

[0088] Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que, comparados con compuestos correspondientes que, en lugar de los grupos esenciales alquilo C₃₋₅ ramificados, cíclicos o parcialmente cíclicos de los compuestos de la invención, llevan sustituyentes de metil (por ejemplo los compuestos conocidos en la técnica anterior), tienen una mayor afinidad y/o selectividad para cualquier secuencia dada de ADN. Por ejemplo, comparados con los compuestos conocidos en el estado de la técnica, los compuestos de la invención tienen la ventaja de que se unen a surcos menores del ADN que contienen ciertas secuencias de ADN (por ejemplo secuencias comprendiendo solamente pares de bases AT) con una mayor afinidad y/o selectividad medibles.

[0089] Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que se pueden unir a las secuencias ADN que contienen solamente pares de bases AT, solamente pares de bases GC, o mezclas de pares de bases GC y AT. Sin embargo, para aplicaciones farmacéuticas los compuestos de la invención (por ejemplo los compuestos de la fórmula I comprendiendo al menos un fragmento estructural de la fórmula Id, If o, particularmente, le, o compuestos de la fórmula II) tienen la ventaja adicional de que, comparados con los correspondientes compuestos conocidos en el estado de la técnica, se unen a surcos menores del ADN que contienen al menos un emparejamiento de bases GC base con una afinidad y/o selectividad mediblemente mayor.

[0090] Los compuestos de la invención pueden también tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, menos tóxicos que, con un mayor ámbito de actividad que, ser más potentes que, actuar más tiempo que, producir menos efectos secundarios que, ser absorbidos más fácilmente que, o que pueden tener otras propiedades farmacológicas útiles respecto a, compuestos conocidos en el estado de la técnica.

Descripción de las Figuras

Figuras 1 a 6

[0091] Se usó electroforesis capilar para el estudio de unión ADN-ligando (ver: (i) Hamdan, I.I.; Skellern, G.G.; y Waigh, R.D. "Separation of pd(GC)12 from pd(AT)12 by free solution capillary electroforesis", J. Chromatogr. Y. 806, 165-168 (1998); (ii) Hamdan, I.I.; Skellern, G.G.; y Waigh, R.D. "Use of capillary electroforesis in the study of ligand-ADN interactions", Nucleic Acids Research 26, 3053-3058 (1998); (iii) Hamdan, I.I.; Skellern, G.G.; y Waigh, R.D. "Ligand binding to oligonucleotides" Métodos in Molecular Biology, Vol. 163, "Capillary Electroforesis of Nucleic acids",

Vol 2, pages 379-391, K.R. Mitchelson y J. Cheng Eds., Humana Press, New Jersey, (2000)).

[0092] Normalmente, la unión de ligandos resulta en un cambio en tiempo de migración del ADN y a veces un cambio en la forma de pico.

[0093] Lo siguiente se muestra en las Figuras 1-6:

- (a) las condiciones experimentales, incluyendo la(s) secuencia(s) de ADN;
- 5 (b) el resultado de la adición secuencial del ligando; y
- (c) la estructura del ligando que es investigado.

[0094] Claves para las Figuras 1 a 6:

r0 = electroferograma en ausencia del fármaco

10 rX = (donde X es 0.5, 1, 2, 3 o 4) electroferograma en presencia del fármaco, donde la proporción fármaco:ADN (en términos de concentración) es X:1

[0095] Como puede verse de las figuras, la desaparición de un pico correspondiente a un ADN sin complejar se refiere a una proporción medida (rX) de fármaco a ADN. Esta proporción corresponde a la proporción de unión.

Figura 1: Estudios de unión con netropsina

15 **[0096]** Oligonucleótidos de ADN de doble cadena que tienen, en una cadena, secuencias nucleótidas AAATTATATTAT (pico 1) y GGGCCGCGCCGC (pico 2) son incubados en presencia de netropsina, un ligante selectivo de AT bien documentado. En r0, las dos cadenas están presentes sin ningún fármaco. En r1, la presencia de netropsina (20 µM) causa que un nuevo pico (el complejo de netropsina y el dodecamero AT) aparezca en la traza. Incrementar la cantidad de netropsina en la mezcla a 40 µM (r2) causa la conversión completa del dodecamero AT libre a su complejo con netropsina.

20 **[0097]** De las trazas mostradas en la Figura 1, puede determinarse que:

- (i) netropsina es selectiva de AT; y
- (ii) tiene una proporción de unión de 2:1 (fármaco:ADN) con AAATTATATTAT (1 molécula de fármaco para cada sitio de unión disponible).

Figura 2: Estudios de unión con 12/41 (el compuesto del Ejemplo 2)

25 **[0098]** El compuesto 12/41 muestra, con AAATTATATTAT, la misma proporción de unión 2:1 que la netropsina (así como selectividad AT parecida).

Figura 3: Estudios de unión con 13/20 (el compuesto del Ejemplo 3)

30 **[0099]** La figura 3 presenta los electroferogramas de unión de 13/20 en la presencia de un decámero de ADN de cadena doble con que tiene, en una cadena, la secuencia nucleótida CGACTAGTCG, la parte central de la cual se indicó como un sitio de unión de alta afinidad a partir de estudios de huellas (ver la Figura 7). Aquí vemos que la proporción de unión es 4:1 (fármaco : ADN). Este resultado demuestra que 13/20 tiene una fuerte afinidad para la secuencia dada, y también que el surco menor producido por el decámero de ADN aloja 4 moléculas ligantes del fármaco en un sitio de unión.

Figura 4: Estudios de unión con distamicina

35 **[0100]** Figura 4 presenta los electroferogramas de unión del bien conocido compuesto distamicina en presencia de los decámeros de ADN de cadena doble con que tienen, en una cadena, la secuencia nucleótida CGACTAGTCG. Puede claramente verse que la distamicina no tiene afinidad para la secuencia CGACTAGTCG incluso a una proporción fármaco : ADN, de 4:1 (la traza etiquetada r4).

Figura 5: Estudios competitivos de unión con el compuesto 13/20

40 **[0101]** Figura 5 presenta los electroferogramas de unión para 13/20 en la presencia de una mezcla de oligonucleótidos de ADN de cadena doble, uno que tiene, en una cadena, la secuencia dodecamérica nucleótida AAATTATATTAT (pico 1) y el otra con que tiene, en una cadena, la secuencia decamérica nucleótida GGACTAGTCG (pico 2). Puede verse a partir de los resultados que 13/20 tiene una gran afinidad con la secuencia ACTA de decámero (como se indica por la desaparición anterior del pico correspondiente a la secuencia ACTA sin complejar).

45 Figura 6: Estudios de unión adicionales con el compuesto 13/20

[0102] Figura 6 presenta los electroferogramas de unión de 13/20 incubados contra el oligonucleótido de ADN de doble cadena que tiene, en una cadena, la secuencia decamérica nucleótida CCACTAGTGG. El resultado obtenido para

esta unión fue idéntico al obtenido con la secuencia en la Fig. 3, mostrando que es la secuencia central la que domina la unión, como se indica por la toma de huellas.

Figuras 7 y 8: Estudios de toma de huellas de ADN

[0103] La toma de huellas del ADN es una técnica bien establecida en la que una sección de ADN radioetiquetado es incubada con un agente de inserción químico o biológico, en la presencia y ausencia de un ligando de unión putativo. Las regiones de la unión del ligando mostrarán espacios en blanco en la "escalera". Conociendo la secuencia de ADN, los sitios de unión pueden deducirse de la ubicación de estos espacios en blanco.

[0104] La secuencia mostrada en la Figura 7 y 8 es MS 1, que contiene todos los sitios posibles de unión de cuatro pares de bases. El procedimiento usado en los experimentos de toma de huellas era análogo a ese descrito en J. Med. Chem. 43, 3257 (2000), las revelaciones de cuyo documento son aquí incorporadas por referencia. De una manera análoga al procedimiento descrito en J. Med. Chem. 43, 3257 (2000), la secuencia MS1 fue etiquetada en el extremo 3' con [α -³²P] dATP usando transcriptasa inversa. El agente usado para insertar el ADN radio-etiquetado fue ADNasa I.

[0105] Las bases que caen dentro de las "huellas" de un compuesto son indicadas por xx ... xx bajo la secuencia. El dominio de unión que ha sido confirmado por electroforesis capilar es indicado por XX...XX.

[0106] La Figura 7 muestra los resultados para el compuesto 13/20 (a una concentración de 0.03 μ M), mientras que la Figura 8 muestra los resultados para el compuesto 13/51 (en las concentraciones aquí indicadas). Como puede verse, a la concentración usada en el experimento, el compuesto 13/20 produce una huella que es indicativa de unión a solamente un sitio en la secuencia MS1. Este sitio de unión incluye pares de bases GC. En contraste, el compuesto 13/51, a las concentraciones indicadas en la Figura 8, produjo huellas en sitios de unión "solamente AT" diversos en la secuencia MS 1.

Figura 9: Ensayos de unión de ADN con compuestos 12/41 y 13/20.

[0107] Macrófagos de ratón (obtenidos y cultivados como se describe en Cell. Signal. 11 (7), 491 (1999), al que se hace referencia en lo sucesivo como "Referencia 1", las revelaciones de cuyo documento se incorporan aquí por referencia) fueron expuestos al vehículo (ver Referencia 1) o 1 μ g/mL de lipopolisacáridos (LPS; el componente activo de endotoxina gram-negativa y un activador fuerte de la vía del Factor Nuclear kappa B (NFkB); el LPS particular siendo obtenido a partir de *Salmonella minnesota*) durante 1 hora y los extractos nucleares preparados por procedimientos estándar (ver Brit. J. Pharmacol. 134, 393 (2001), en lo sucesivo referido como "Referencia 2", las revelaciones de cuyo documento se incorporan aquí por referencia).

[0108] Se incubaron aliquotas de compuestos (1 mL de una solución de 1 mM) con 1 μ L (0.035 pmol) de un oligonucleótido de ADN de cadena doble ³²P-etiquetado 20bp (representando la secuencia de unión de consenso para proteínas NFkB (ver Referencia 2 y Brit. J. Pharmacol. 134, 1629-1638 (2001), las revelaciones de cuyo último documento se incorporan aquí por referencia)) durante 30 min a temperatura ambiental. Después de esto, 5 mg de proteína nuclear y buffer ("el buffer de unión por desplazamiento en gel" de la Referencia 2) fueron añadidos (volumen final 10 μ L) y las muestras incubadas durante 30 min más a temperatura ambiente antes de sus electroforesis sobre geles de poliacrilamida nodenaturantes pre-pasados durante 45-60 min (ver Referencia 2). Los geles se secaron y expusieron luego a película de rayos X. La formación de complejos de ADN con proteína NFkB y la inhibición potencial de la formación de complejo en presencia de los compuestos anteriores fue detectada por autoradiografía.

[0109] En la Figura 9, los carriles 1 a 4 muestran los resultados obtenidos donde la proteína nuclear fue extraída de los macrófagos expuestos al vehículo, mientras que los carriles 5 a 8 muestran los resultados obtenidos donde la proteína nuclear era extraída de los macrófagos expuestos al LPS.

[0110] A partir de los resultados presentados en la Figura 9, puede determinarse que la exposición a lipopolisacáridos resultó en un aumento en la actividad de unión del ADN con NFkB (carril 1 vs. carril 5). La preincubación con los compuestos sintéticos no tuvo efecto sobre la actividad basal de unión del ADN (carril 1 contra carriles 2 a 4). Sin embargo, los compuestos 13/51 y 13/20 parecieron inhibir la actividad de unión del ADN con NFkB estimulada con LPS (carril 5 contra carriles 6 y 7). Por el contrario, el compuesto 12/41 tuvo poco efecto (carril 5 contra carril 8).

[0111] Aunque el compuesto 13/51, no lleva un sustituyente alquilo C₃₋₅ ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, parece inhibir la actividad de unión ADN-NFkB estimulada por LPS más fuertemente que lo hace el compuesto 13/20 (carril 6 vs. carril 7), esto bien podría ser esperado de la baja especificidad de unión del compuesto 13/51 (comparar las Figuras 7 y 8).

Ensayos Biológicos

[0112] Concentraciones inhibitorias mínimas (MICs) contra microorganismos (por ejemplo *S. Aureus*, *E. coli*, *S. faecalis*, *P. vulgaris*, MRSA, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Klebs. aerogenes*, *Ent. cloacae*, *Mycobacterium fortuitum* o *Aspergillus nidulans*) para los compuestos de la invención pueden medirse usando procedimientos tales como los descritos en Y. J. Drummond y R. D. Waigh "The development of microbiological methods for phytochemical screening"

Recent Res. Devel. Phytochem. 4, 143-152 (2000).

Ejemplos

Procedimientos Generales Experimentales

5 **[0113]** Se obtuvieron espectros de masas por electro spray (ES-MS) en un Fisons® VG Platform Benchtop LC-MS. el impacto de electrones (EI-MS) y los espectros de masas por bombardeo de átomos rápidos (FAB-MS) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Jeol® JMS-AX505HA.

[0114] Los espectros NMR se obtuvieron en un espectrómetro Bruker® AMX 400 funcionando a 400 MHz para ¹H. En los espectros ¹H NMR, la abreviatura 'exch.' significa que la resonancia pertinente desaparecía en el tratamiento de la solución con D₂O.

10 **[0115]** La purificación HPLC de los productos finales se llevó a cabo usando columna C 18 de proteína Vydac y péptidos sobre un sistema eluyente gradiente. Los disolventes fueron A: agua + 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA), y B: acetonitrilo + 0.1 % de TFA.

[0116] Espectros IR: los sólidos se pasaron como discos KBr y los líquidos como películas, usando un Nicolet® Impact 400D.

15 **[0117]** La cromatografía de columna se realizó con gel de silicio Prolabo® (malla 200-400).

Ejemplo 1

N-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopropil-1-H-pirrol-3-il]-4-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

i) Etil 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato

20 **[0118]** El compuesto del subtítulo se preparó según un procedimiento estándar de la literatura (ver: Ref.1: W.J. Hale y W.V. Hoyr, J.Amer.Chem.Soc. 37, 2538-2552 (1915); y Ref.2: K.J. Morgan y D.P. Morrey, Tetrahedron 22, 57-62 (1966)).

(ii) Etil 1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato

25 **[0119]** Etil 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato (1.039 g, 5.645 mmol; ver paso (i) arriba) fue disuelto en DMF (40 mL, seco) al que se añadió potasio metal (384 mg, 9.831 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se dejó a esa temperatura durante 1 h removiéndose. La mezcla de reacción se enfrió a 50-60°C, entonces se añadió bromuro de isopropil (1.224 g, 9.953 mmol) y yoduro de potasio (1.714 g, 10.327 mmol) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo removiéndose a 100°C durante 5 h, y entonces se dejó removiéndose a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida y los residuos se diluyeron con DCM y entonces se extrajeron con agua. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografió sobre gel de silicio eluido con 1/2 pet.éter / DCM. La sustancia (RF = 0.26) fue recogida y el disolvente retirado bajo presión reducida para dar sólido cristalino blanco (686 mg, 54% de rendimiento), m.p. 60-63°C.

Análisis elemental:

35 Obtenido: %C=53.19; %H=6.31; %N=12.30;

Calculado para C₁₀H₁₄N₂O₄: %C=53.10; %H=6.24; %N=12.38.

NMR(DMSO-d₆): 7.80(1H, d); 7.45(1H,d); 5.55-5.44(1H, qt); 4.36-4.27(2H, q); 1.51(6H, d); 1.40-1.34(3H, t). IR ν_{max} [KBr]: 1714, 1536, 1504, 1440, 1325, 1287, 1223, 1178, 1063 cm⁻¹.

(iii) 1-Isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico

40 **[0120]** Etil 1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato (656 mg, 2.900 mmol; ver paso (ii) arriba) se disolvió en etanol (4 mL) al que se añadió una solución de NaOH (490 mg, 12.250 mmol en agua (10 mL)). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 1.5 h y entonces el etanol se eliminó bajo presión reducida at 40°C. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (10 mL), y la capa de agua fue recogida, enfriada a 0°C con agua helada y luego acidificada con agua HCl_{conc} agitándose. La sustancia blanca sólida precipitada se filtró, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida a 50°C para dar el producto requerido (548 g, 95% de rendimiento), m.p. 194-195°C.

Análisis elemental:

Obtenido: %C=48.40; %H=4.85; %N=14.03;

Calculado para $C_8H_{10}N_2O_4$: %C=48.48; %H=5.09; %N=14.13.

NMR(DMSO- d_6): 8.37(1H, d); 7.27(1H, d); 5.47-5.36(1H, q); 1.44(6H, d). IR ν_{max} [KBr]: 1676, 1541, 1517, 1483, 1411, 1370, 1250, 1188, 1077 cm^{-1} .

(iv) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

5 **[0121]** N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (816 mg, 3.209 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) se suspendió en una mezcla de etanol (30 mL) y HCl (7 mL, dil) a la que se añadió Pd/C (517 mg, 10%) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 3.5 h. El catalizador se retiró por filtración sobre tierra de diatomeas y luego el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C para dar la amina como sólido amarillo pálido. El producto así formado se disolvió en agua (10 mL) a la que se añadió $NaHCO_3$ (2 g). 1-Isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (548 mg, 2.631 mmol; ver paso (iii) arriba) se disolvió en DME (6 mL, seco) y cloruro de tionilo (3 mL), luego se calentó bajo reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró a temperatura ambiente para dar cloruro ácido que se disolvió en benceno (10 mL) y se añadió por goteo a la mezcla de reacción a temperatura ambiente agitándose. Tras terminar la adición de la solución de cloruro ácido la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 30 min. Entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche con agitación continua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (300 mL), se secó y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar sustancia sólida amarilla. Esta sustancia se trituró con una pequeña cantidad de metanol y se filtró para dar sólido amarillo pálido (318 mg). El filtrado se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/metanol/amoníaco (49/49/2). Se recogieron fracciones de valor R_f de 0.3. El producto se obtuvo como sólido amarillo (640 mg, 49% de rendimiento en total). M.p. 205-207°C.

20 Obtenido: C,56.25; H,6.78; N,20.59 Calculado para $C_{19}H_{28}N_6O_4$ C,56.42; H,6.98; N,20.78%.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.42-1.57 (6H,d); 1.60-1.65 (2H,m); 2.12 (6H,s); 2.20-2.25 (2H,t); 3.17-3.22 (2H,q); 3.81 (3H,s); 5.40-5.51 (1H,m); 6.83 (1H,s); 7.22 (1H,s); 7.48 (1H,s); 8.11-8.15 (1H,t, CONH); 8.34 (1H,s); 10.29 (1H,s).

IR ν_{max} [KBr]: 1640, 1555, 1506, 1480, 1322, 1279, 1240, 1203 cm^{-1} .

ESMS: Obtenido: 405.2 Calculado 405.5.

25 (v) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-isopropil-4-({[1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il]carbonil]-amino}-1H-pirrol-2-carboxamida

30 **[0122]** N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (272 mg, 0.672 mmol; ver paso (iv) arriba) y Pd/C (325 mg, 10%) se suspendió en isopropanol (30 mL) y se hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 5 h. El catalizador se eliminó sobre tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar la amina como sólido amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. La amina se disolvió en THF (5 mL, seco) luego se añadió 2,2,2-tricloro-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-yl) etanona (183 mg, 0.674 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) disuelto en THF (5 mL, seco) por goteo removiéndose a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice y acetato de etilo/metanol/amoníaco (49/49/2). Se recogieron fracciones conteniendo el producto a valor R_f de 0.3. El producto se obtuvo como sustancia sólida amarilla (221 mg, 63% de rendimiento) sin punto de fusión definido.

35 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.36-1.38 (6H,d); 1.64-1.71 (2H,m); 2.31 (6H,s); 3.16-3.22 (2H,q); 3.81 (3H,s); 3.96 (3H,s); 5.40-5.50 (1H, m); 6.85 (1H,d J 1.6H); 6.93 (1H,d J 1.6H); 7.18 (1H,d J 1.6H); 7.43 (1H,d J 1.6H); 7.58 (1H,d J 1.6H); 8.07-8.10 (1H,t, CONH); 8.18 (1H,d J 1.6Hz); 9.96 (1H,s); 10.29 (1H,s).

40 IR ν_{max} [KBr]: 1643, 1579, 1534, 1507, 1464, 1407, 1310, 1247 cm^{-1} .

HRFABMS: Obtenido: 527.27341 Calculado para $C_{25}H_{35}N_8O_5$ 527.27304.

(vi) N-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopropil-1-H-pirrol]-4-({[3,3-dimetilbutanoil]amino}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

45 **[0123]** N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-isopropil-4-({[1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il]carbonil]-amino}-1H-pirrol-2-carboxamida (100 mg, 0.189 mmol; ver paso (v) arriba) se disolvió en metanol (20 mL) a lo que se añadió Pd/C (114 mg, 10%). La mezcla de reacción se hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 6.5 h. El catalizador se eliminó sobre tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La amina así formada se disolvió en DCM (10 mL, seco) a la que se añadió una solución de cloruro de 3,3-dimetilbutanoil (35 mL, 0.260 mmol), que se disolvió en DCM (5 mL, seco). La adición se hizo por goteo agitándose a temperatura ambiente. Luego se añadió di-isopropilamina en una porción a la mezcla de reacción. La agitación fue continuada a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía de columna usando gel de sílice y acetato de etilo/metanol/amoníaco (49/49/2). El disolvente se eliminó bajo presión reducida y la sustancia sólida se disolvió en cloroformo (100 mL) y se extrajo con

(5%, 50 mL) NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó para dar el producto requerido (84 mg, 75% de rendimiento) como sustancia amarilla vítrea sin punto definido de fusión.

¹H-NMR(CDCl₃): δ1.03 (9H,s); 1.29-1.32 (6H,d); 1.68-1.83 (2H,m); 2.15 (2H,s); 2.19 (6H,s); 2.26-2.39 (2H,t); 3.39-3.46 (2H,q); 3.83 (3H,s); 3.84 (3H,s); 5.42-5.51 (1H,m); 6.47 (1H,d J 1.4Hz); 6.58 (1H,d J 1.4Hz); 6.67 (1H,d J 1.4Hz); 7.05 (1H,d J 1.4Hz); 7.22 (1H,d J 1.4Hz); 7.37 (1H,d J 1.4Hz); 7.78 (1H,t CONH); 7.82 (1H,s); 8.18 (1H,s); 8.32 (1H,s).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3298, 2960, 1644, 1582; 1538, 1405, 1250 cm⁻¹.

ES-MS: Obtenido: M⁺ 595.1 Calculado para C₃₁H₄₆N₈O₄ M⁺ 595.4

Ejemplo 2

N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

[0124] N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-isopropil-4-[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]-amino}-1H-pirrol-2-carboxamida (102 mg, 0.194 mmol; ver Ejemplo 1, paso (v) arriba) se disolvió en metanol (20 mL), al que se añadió Pd/C (106 mg, 10%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 5 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó sobre tierra de diatomeas y entonces se añadió formato de etilo (10 mL) al filtrado. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta reflujo durante 72 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto obtenido se purificó por HPLC. El producto se obtuvo como sustancia sólida blanca tras liofilización (64 mg, 51% de rendimiento como sal de TFA).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ1.35-1.37(6H,d); 1.81-1.85(2H,m); 2.78-2.79(6H,d); 3.05(2H,m); 3.23-3.25(2H,q); 3.81(3H,s); 3.84 (3H,s); 5.40-5.46(1H,m); 6.92(1H,s); 6.94(1H,s); 6.96(1H,s); 7.17(1H,s); 7.19(1H,s); 7.38(1H,s); 8.12(1H,s); 8.15(1H,t, CONH); 9.3(1H, broad, TFA); 9.85(1H,s); 9.91(1H,s); 10.05(1H,s).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1673, 1644, 1582, 1540, 1470, 1441, 1402, 1204, 1139 cm⁻¹.

ES-MS: Obtenido: M+ 524.9 Calculado 525.6.

Ejemplo 3

N-[3-(Dimetilamino)propil]-2-({[4-(formilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil}amino)-1-metil-1H-pirrol-2-il] carbonil} amino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida

(i) Metil 2-amino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxilato

[0125] El compuesto del subtítulo se preparó en 41% de rendimiento según el procedimiento descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 159 (1982). m.p. 151-152°C (Lit. 150-151°C).

(ii) Metil 5-isopropil-2-[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]-amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato

[0126] 1-Metil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (520 mg, 3.057 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) se disolvió en cloruro de tionilo (10 mL). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida para dar el cloruro ácido, que se usó sin más purificación. El cloruro ácido se disolvió en DCM (20 mL, seca), a la cual NMM (1.214 g, 12.000 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se mantuvo bajo N₂. Una solución de metil 2-amino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxilato (0.612 g, 3.057 mmol; ver paso (i) arriba) en DCM (20 mL, seco) se añadió entonces mediante goteo removiéndose durante un periodo de 10 min. Se dejó que la temperatura se elevara a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió DCM (10 mL) a la mezcla de reacción y luego se añadió HCl (50 mL, dil.) y la mezcla de reacción se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto bruto. La columna de cromatografía sobre gel flash de sílice [1/1 acetato de etilo / pet. éter] dio el producto requerido como sólido blanco cristalino (460 mg, 43% rendimiento), m.p. 118-120°C (reblandecimiento).

NMR(CDCl₃): 1.33-1.35(6H, CH-(CH₃)₂, d, J=6.4Hz); 3.89(3H, s, CO₂Me); 4.09(3H, s, NMe); 4.11-4.18(1H, m); 7.24 (1H, pirrol, d, J=1.4Hz); 7.67(1H, pirrol, d, J=1.4Hz); 9.85(1H, broad, CONH, exch.).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3557, 3119, 2975, 1712, 1646, 1574, 1509, 1319, 1208 cm⁻¹. HREIMS: Obtenido: 352.08579 calculado para C₁₄H₁₆N₄O₅S 352.08414.

(iii) 5-Isopropil-2-[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico

[0127] Metil 5-isopropil-2-[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato (480 mg, 1.363 mmol; ver paso (ii) arriba) se suspendió en KOH etanólico (0.5 M, 25 mL). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4h, entonces se enfrió a 0°C. HCl (conc.) se añadió mediante goteo removiéndose hasta pH 2. El sólido amarillo pálido obtenido se filtró, lavó con agua demonizada y secó bajo presión reducida a 45°C durante la noche para dar la sustancia requerida (440 mg, 96% de rendimiento), m.n. 315-319°C[decomp.].

NMR(DMSO- d_6) 1.23-1.25(6H, CH-(CH₃)₂, d, J=6.4Hz); 3.98(3H, s, NMe); 4.01-4.08(1H, m); 7.99(1H, pirrol, d, J=1.4Hz); 8.29(1H, pirrol, d, J=1.4Hz); 12.5-13.2(1H, broad, CO₂H, exch.).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3.189, 3132, 2972, 1668, 1566, 1537, 1512, 1497, 1319, 1231 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 337.06396 calculado para C₁₃H₁₃O₅N₄S 337.06067

5 (iv) N-[3-(Dimetilamino)propil]-5-isopropil-2-[[[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida

[0128] 5-Isopropil-2-[[[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (440 mg, 1.301 mmol; ver paso (iii) arriba) se suspendió en cloruro de tionilo (6 mL) y se calentó hasta reflujo durante 3 h. El disolvente (exceso de cloruro de tionilo) se eliminó bajo presión reducida y el cloruro ácido así formado se disolvió en THF (20 mL, seco) luego se añadió NMM (330 μ L). Una solución de 3-(dimetilamino)propilamino (270 mg, 2.602 mmol) en THF (5 mL, seco) se añadió mediante goteo removiéndose a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La agitación fue continuada a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna utilizando (1:1 metanol/acetato de etilo conteniendo 1%TEA). El producto se obtuvo como sustancia vítrea (159 mg, 29% de rendimiento), p.f. 85-90°C [reblandecimiento].

NMR(CDCl₃): 1.27-1.29(6H, CH-(CH₃)₂, d, J=6.4Hz); 1.79-1.86(2H, CH₂, qt, J=6.9Hz); 2.31 (6H, s, NMe₂); 2.45-2.49 (2H, CH₂, t, J=6.9Hz); 3.44-3.50(2H, CH₂, q, J=6.9Hz); 4.10(3H, s, NMe); 4.38-4.45(1H, CH(CH₃)₂, m); 7.56(1H, pirrol, d, J=1.4Hz); 7.62(1H, s, CONH, exch.); 7.69(1H, pirrol, d, J=1.4Hz).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3131, 2959, 1668, 1551, 1500, 1418, 1310, 1286 cm⁻¹.

HREIMS: Obtenido: 422.17695 calculado para C₁₈H₂₆O₄N₆S 422.17363.

20 (v) N-[3-(Dimetilamino)propil]-5-isopropil-2-[[[(1-metil-4-[[[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1H-pirrol-2-il)carbonil]-amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida

[0129] N-[3-(Dimetilamino)propil]-5-isopropil-2-[[[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida (159 mg, 0.376 mmol; ver paso (iv) arriba) se disolvió en metanol (25 mL), se enfrió con hielo, y entonces se añadió Pd/C (158 mg, 10%) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 4 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente entonces se eliminó bajo presión reducida para dar la amina. Esta amina se disolvió en THF (25 mL, seco) a la que se añadió 2,2,2-tricloro-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il) etanona (134 mg, 0.494 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en THF (5 mL, seco), mediante goteo removiéndose, a temperatura ambiente. La agitación fue continuada a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se cromatografió utilizando 49/49/2 de metanol/acetato de etilo /TEA. El producto obtenido se disolvió en DCM y se extrajo con una solución de carbonato sódico (10 mL, 5%), entonces se secó y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se obtuvo como sólido amarillo (90 mg, 44% de rendimiento). P.f. 138-141°C.

¹H-NMR(DMSO- d_6) δ 1.26 & 1.28(6H, d, 2xMe); 1.65(2H, m, CH₂); 2.19(6H, s, NMe₂); 2.32(2H, t, CH₂); 3.26(2H, q, CH₂); 3.90(3H, s, NMe); 3.97(3H, s, NMe); 4.19(1H, m, CH); 7.36(1H, d, PyrH); 7.47(1H, d, pyrH); 7.62(1H, d, PyrH); 7.81(1H, t, CONH exch.); 8.19(1H, d, PyrH); 10.35(1H, s, CONH exch.); 12.10(1H, broad exch.).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1651, 1552, 1506, 1464, 1421, 1398, 1311, 1288, 1202 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 545.22931 Calculado para C₂₄H₃₃N₈O₅S 545.22946.

(vi) N-[3-(Dimetilamino)propil]-2-[[[4-[[[4-(formilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida

[0130] N-[3-(Dimetilamino)propil]-5-isopropil-2-[[[(1-metil-4-[[[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida (90 mg, 0.165 mmol; ver paso (v) arriba) se suspendió en etanol (20 mL) entonces se añadió Pd/C (97 mg, 10%) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 5 h. El catalizador se eliminó bajo presión reducida entonces se añadió formato de etilo (20 mL) a la solución etanólica de la amina. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 días, entonces se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto se disolvió en agua (2 mL) conteniendo 0.1% de TFA, entonces se purificó por HPLC. Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar el producto deseado como sólido amarillo pálido (55 mg, 51%) sin punto de fusión definido.

¹H-NMR(DMSO- d_6) δ 1.27-1.29(6H, d, J=6.9Hz), 1.86(2H, m), 2.78-2.79(6H, d, J=4.0Hz), 3.07(2H, m), 3.37(2H, m), 3.84(3H, s), 3.88(3H, s), 4.19(1H, m), 6.94(1H, d, J=1.6Hz), 7.19(1H, s), 7.38(1H, s), 7.40(1H, s), 7.96(1H, t), 8.13(1H, d, J=1.6Hz), 9.30(1H, broad, TFA), 9.99(1H, s), 10.04(1H, s), 12.02(1H, s).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1664, 1555, 1465, 1399, 1294, 1209, 1130 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 544.25962 Calculado para C₂₅H₃₆N₈O₄S 544.25802

Ejemplo 4

N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]-4-({[4-(formilamino)-1-isopropil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-1-isopropil-1H-pirrol-2-carboxamida

(i) N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

[0131] 1-Isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (312 mg, 1.574 mmol; ver Ejemplo 1, paso (iii) arriba) se disolvió en cloruro de tionilo (5 mL) y se calentó hasta reflujo durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida a 50°C para dar el cloruro ácido como sustancia sólida blanca que se usó sin más purificación. 3-(Dimetilamino)propilamino (250 mL) se disolvió en THF (250 mL, seco) al que se añadió NMM (250 µL) a temperatura ambiente agitándose. Se disolvió el cloruro ácido en THF (5 mL, seco) y se añadió por goteo a la solución amina a temperatura ambiente agitándose. Entonces se dejó la mezcla de reacción removiéndose a temperatura ambiente durante la noche. Después de esto el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C y entonces se extrajo el producto bruto con K₂CO₃ (25 mL, 10%) y DCM (2X50 mL). Se recogió la capa orgánica, se secó por Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía con gel de sílice usando 49.5:49.5:1 metanol / acetato de etilo / TEA para dar el producto como aceite amarillo pálido, R_f = 0.25, (400 mg, 90% de rendimiento).

NMR(CDCl₃): 1.46&1.48(6H, d, J=6.7Hz), 1.71-1.77(2H, qt, J=6.0Hz), 2.32(6H, s), 2.51(2H, t, J=5.7Hz), 3.49(2H, qt, J=5.0Hz), 5.62(1H, qt, J=6.7Hz), 6.92(1H, d, J=1.6Hz), 7.73(1H, d, J=1.6Hz), 8.58(1H, s).

IR ν_{max} [KBr]: 3330, 3136, 2979, 1650, 1535, 1430, 1279, 1258 cm⁻¹.

HREIMS: Obtenido: 282.16908 Calculado para C₁₃H₂₂N₄O₃ 282.16919

(ii) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]-1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

[0132] Se disolvió N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (400 mg, 1.417 mmol; ver paso (i) arriba) en etanol (20 mL) luego se enfrió a 0°C. Se añadió Pd/C-10% (343 mg) en porciones bajo N₂ agitándose. La mezcla de reacción se hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 4 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas, y se eliminó el disolvente bajo presión reducida a 50°C para dar un aceite que se usó en el siguiente paso sin más purificación. 1-Isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (281 mg, 1.417 mmol; ver Ejemplo 1, paso (iii) arriba) se suspendió en cloruro de tionilo (5 mL) luego se calentó bajo reflujo durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida a 50°C y entonces se disolvió en THF (5 mL, seco). La amina se disolvió en THF (20 mL, seco) a la que se añadió NMM(250 µL) seguido por la solución de cloruro ácido. La adición fue mediante goteo a temperatura ambiente agitándose. Se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se disolvió el producto bruto en DCM (50 mL) y se extrajo con Na₂CO₃ (5%, 25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto se cromatografió con gel de sílice usando 50:50:0.5 metanol / Acetato de etilo / TEA. Se recogieron fracciones con valor R_f de 0.1. Se eliminó el disolvente a 50°C bajo presión reducida para dar el producto como sustancia vítrea amarilla (471 mg, 77% de rendimiento), p.f. 86-90°C(reblandecimiento).

NMR(CDCl₃):1.42(6H, d, 6.7Hz), 1.75(6H, d, J=6.7Hz), 1.72-1.77(2H, m), 2.31(6H, s), 2.46(2H, t, J=6.1Hz), 3.44-3.49(2H, q, J=6.0Hz), 5.51-5.64(2H, m), 6.45(1H, d, 1.6H), 7.17(1H, d, J=1.6Hz), 7.40(1H, d, J=1.6Hz), 7.69(1H, s, broad, CONH), 7.79(1H, d, J=1.6Hz).

IR ν_{max} [KBr]: 2974, 2927, 1636, 1574,1531, 1507, 1407, 1282, 1237, 1170 cm⁻¹.

HREIMS: Obtenido: 432.24833 Calculado para C₂₁H₃₂N₆O₄ 432.24850

(iii) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]-1-isopropil-4-({[1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-1H-pirrol-2 carboxamida

[0133] Se disolvió N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]-1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (209 mg, 0.483 mmol; ver paso (ii) arriba) en etanol (20 mL) a 0°C agitándose. Se añadió Pd/C-10% (180 mg) a la solución a 0°C y bajo N₂ agitándose. La mezcla de reacción se hidrógeno durante 4 h luego se eliminó el catalizador por filtración por tierra de diatomeas y se eliminó el disolvente bajo presión reducida a 50°C para dar la amina. Se disolvió 1-Isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (92 mg, 0.462 mmol; ver Ejemplo 1, paso (iii) arriba) en cloruro de tionilo (3 mL) y se calentó bajo reflujo durante 3 h. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida a 50°C para dar el cloruro ácido. Se disolvió la amina en THF (20 mL, seco) a la que se añadió el cloruro ácido [disuelto en THF (20 mL, seco)] mediante goteo removiéndose a temperatura ambiente. Se dejó la mezcla de reacción removiéndose a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se disolvió el producto bruto en DCM (2x50 mL) tras lo que se extrajo con Na₂CO₃ (50 mL, 5%). La capa orgánica se secó y entonces se eliminó el disolvente. El producto bruto se cromatografió con gel de sílice utilizando 49.5:49.5:1 acetato de etilo/ metanol/TEA como eluante. Se obtuvo el producto como sustancia vítrea amarilla R_f= 0.15, (230 mg, 82% de rendimiento), p.f.130-133°C (reblandecimiento).

NMR(CDCI₃): 1.43(6H, d, J=6.7Hz), 1.47(6H, d, J=6.7Hz), 1.52(6H, d, J=6.7Hz), 1.73-1.79(2H, m), 2.32(6H, s), 2.47-2.50 (2H, t, 6.1Hz), 3.46-3.50(2H, q, 6.0Hz), 5.53-5.61(3H, m), 6.42(1H, d, J=1.6Hz), 6.60(1H, d, J=1.6Hz), 7.28(1H, d, J=1.6Hz), 7.40(1H, d, J=1.6Hz), 7.41(1H, s), 7.44(1H, s), 7.63(1H, s, broad, CONH), 7.81(1H, d, J=1.6Hz), 8.02(1H, s).

5 IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 2979, 2937, 1645, 1593, 1525, 1504, 1410, 1279, 1237, 1190 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 583.33440 Calculado para C₂₉H₄₃N₈O₅ 583.33564

(iv) *N*-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1*H*-pirrol-3-il]-4-({[4-(formilamino)-1-isopropil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil}-amino)-1-isopropil-1*H*-pirrol-2-carboxamida:

[0134]

10 *N*-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1*H*-pirrol-3-il]-1-isopropil-4-({[1-isopropil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il]carbonil}amino)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (105 mg, 0.180 mmol; ver paso (iii) arriba) se suspendió en etanol (20 mL) al cual se añadió Pd/C-10% (80 mg) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 4 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y la solución etanólica se usó en la segunda parte del experimento. Formato de etilo (20 mL) se añadió a la solución etanólica de la amina. La mezcla de
15 reacción se calentó bajo reflujo durante 4 días. Se eliminaron los diluyentes bajo presión reducida a 40°C y entonces se purificó el producto bruto por HPLC fase reversa. Las fracciones obtenidas se liofilizaron para dar la sustancia requerida como sólido blanco (71 mg, 57% de rendimiento) como sal de TFA sin p.f. definido

20 NMR(DMSO-d₆): 1.14-1.36(18H, m), 1.82-1.91(2H, m), 2.78(6H, d, J=4.62Hz), 3.04-3.09(2H, m), 3.22-3.26(2H, m), 5.42-5.51(3H, m), 6.82(1H, d, J=1.6Hz), 5.89(1H, d, J=1.6Hz), 6.97(1H, d, J=1.6Hz), 7.35(1H, d, J=1.6Hz), 7.34(1H, s), 8.12-8.14(2H, s&t), 9.25(1H, s, broad, TFA), 9.91(1H, s), 9.93(1H, s), 10.03(1H, s).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3285, 2953, 1650, 1580, 1525, 1460, 1402, 1260 cm⁻¹.

HREIMS: Obtenido: 580.35047 Calculado para C₃₀H₄₄N₄O₈ 580.34855.

Ejemplo 5

25 *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-isopentil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

(i) Etil 1-isopentil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxilato

30 **[0135]** Se disolvió etil 4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxilato (2.022 g, 10.983 mmol; ver Ejemplo 1, paso (i) arriba) en DMF (30 mL, seco) al que se añadió potasio (0.569 g, 14.552 mmol) removiéndose bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h y entonces se permitió que la temperatura alcanzase 50°C. Se añadió entonces bromuro de isoamilo (2.498 g, 16.538 mmol), seguido de KI (2.197 g, 14.552 mmol). La temperatura se elevó a 100°C y con agitación continuada durante 5 h, tras cuyo tiempo se dejó que la temperatura volviese a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se removió durante la noche, tras lo cual se eliminó el disolvente bajo presión reducida a 50°C. El producto bruto se disolvió en DCM y la sal se extrajo con agua. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 30°C. El producto bruto obtenido se cromatografió con gel de sílice utilizando 1/2 n-hexano/DCM como eluante. Se recogió sustancia con R_f=0.3 y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar sustancia blanca cristalina (2.377 g, 85% de rendimiento). P.f. 46-47°C (Lit. p.f.46-47°C). Referencia: Turchin, K.F.; Grokhovskii, S.L.; Zhuze, Y.L.; Gottikh, B.P., Soviet Journal of Bioorganic Chemistry (English Translation) 1978, 4, 780-790.

40 NMR(CDCI₃): 0.97(6H, d, J=6.45Hz), 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 1.61-1.73(3H, m), 4.30-4.39(4H, m), 7.43(1H, d, J=1.6Hz), 7.63(1H, d, J=1.6Hz).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3138, 2970, 1707, 1539, 1510, 1487, 1426, 1389, 1321, 1259, 1204, 1130, 1097 cm⁻¹.

(ii) 1-Isopentil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico

45 **[0136]** Etil 1-isopentil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxilato (2.377 g, 9.329 mmol; ver paso (i) arriba) se suspendió en etanol (5 mL), luego se añadió una solución de NaOH (955 mg disueltos en 20 mL of agua). La mezcla de reacción se redujo a la mitad bajo presión reducida a 50°C, y entonces la solución enfriada se extrajo con éter. La capa de agua se enfrió a 0°C luego conc. Se añadió HCl mediante goteo agitándose vigorosamente hasta pH 2. Se filtró la sustancia blanca sólida, se lavó con agua, se secó a 60°C bajo presión reducida durante 2 h entonces se dejó a temperatura ambiente durante la noche.

Se obtuvo el producto como sólido blanco (2.008 g, 95% de rendimiento), p.f.154-157°C [Lit.p.f.154-156°C].

50 Referencia: Turchin, K.F.; Grokhovskii, S.L.; Zhuze, Y.L.; Gottikh, B.P., Soviet Journal of Bioorganic Chemistry (English Translation) 1978, 4, 780-790.

NMR(CDCI₃): 0.98(6H, d, J=6.46Hz), 1.62-1.75(3H, m), 4.38(2H, t, J=7.5Hz), 7.58(1H, d, J=1.98Hz), 7.69(1H, d, J=1.97Hz).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3120, 1677, 1540, 1517, 1480, 1315, 1250 cm⁻¹.

(iii) N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-isopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

5 **[0137]** Se disolvió 1-Isopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (315 mg, 1.388 mmol; ver paso (ii) arriba) en cloruro de tionilo (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida y el cloruro ácido así formado se usó sin más purificación. Se disolvió
 10 3-(Dimetilamino)propil-amina (250 mL, 2.471 mmol) en THF (20 mL, seco) a la cual se añadió NMM (250 µL, 2.472 mmol). El cloruro ácido se disolvió en THF (5 mL, seco) entonces se añadió mediante goteo a la solución amina a temperatura ambiente removiéndose, lo que fue continuado a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se disolvió en DCM (50 mL) entonces se extrajo con carbonato sódico acuoso (540 mg de Na₂CO₃ en 25 mL de agua). La capa orgánica se secó sobre gel de sílice utilizando 100:100:1 acetato de etilo / metanol / TFA para dar el producto requerido como sólido amarillo pálido (Rf=0.15), (410 mg, 95% de rendimiento), p.f. 72-73 °C. NMR(CDCI₃): 0.95(6H, d, J=6.5Hz), 1.57-1.76(5H, m), 2.32(6H, s), 2.51(2H, t, J=10.3Hz), 3.47-3.51(2H, qt, J=4.8Hz), 4.40-4.44(2H, q, J=7.5Hz), 6.92(1H, d, J=1.88Hz), 7.56(1H, d, J=1.90Hz), 8.61(1H, s, broad, CONH).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1656, 1637, 1565, 1534, 1498, 1417, 1333 cm⁻¹.

HREIMS: Obtenido: 310.20031 Calculado para C₁₅H₂₆O₄N₃ 310.20049.

(iv) N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-isopentil-4-[[1-isopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino}-1H-pirrol-2-carboxamida

20 **[0138]** Se disolvió N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-isopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (151 mg, 0.486 mmol; ver paso (iii) arriba) en etanol (20 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C entonces se añadió Pd/C-10%(98 mg) a la mezcla de reacción bajo N₂. La mezcla de reacción entonces se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 4 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 50 °C para dar la amina como aceite pálido que se usó en el siguiente paso sin más purificación. Se disolvió
 25 1-isopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (100 mg, 0.441 mmol; ver paso (ii) arriba) en cloruro de tionilo (3 mL) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida a 50 °C y el cloruro ácido así formado se usó sin más purificación. La amina se disolvió en THF (20 mL, seco) a la que se añadió NMM (200 µL) a temperatura ambiente agitándose. El cloruro ácido se disolvió en THF (15 mL, seco) entonces se añadió a la solución amina mediante goteo removiéndose a temperatura ambiente. La agitación fue continuada a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida a 50 °C, entonces el producto bruto se disolvió en DCM (50 mL) y se extrajo en solución de carbonato sódico (612 mg en 20 mL de agua). La capa orgánica se recogió, secó y se retiró el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna usando acetato de etilo / metanol / TEA en proporción 100:100:1. Las fracciones conteniendo la sustancia requerida se recogieron y el disolvente se eliminó entonces bajo presión reducida y co-evaporó con n-hexano para dar el producto puro como sustancia vítrea amarilla Rf=0.34, (223 mg, 94% de rendimiento), p.f. 57-60 °C [Transparente].

35 NMR(CDCI₃): 0.93(6H, d, J=4.5Hz), 0.95(6H, d, J=4.5Hz), 1.57-1.83(4H, m), 2.35(6H, s), 2.52(2H, t, J=6.1Hz), 3.45-3.49 (2H, q, J=5.6Hz), 4.36(2H, t, J=7.4Hz), 4.43(2H, t, J=7.4Hz), 6.51(1H, d, J=1.9Hz), 7.20(1H, d, J=1.9Hz), 7.22(1H, d, J=1.9Hz), 7.64(1H, d, J=1.9Hz), 7.77(2H, s & t).

40 IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 2953, 1633, 1592, 1573, 1539, 1525, 1503, 1312 cm⁻¹.

HREIMS: Obtenido: 488.31163 Calculado para C₂₅H₄₀O₄N₆ 488.31110.

(v) N-[5-[[5-[[3-(Dimetilamino)propil]amino]carbonil]-1-isopentil-1H-pirrol-3-il]amino]carbonil]-1-isopentil-1H-pirrol-3-yl]-1-isopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

45 **[0139]** Se disolvió N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-isopentil-4-[[1-isopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino}-1H-pirrol-2-carboxamida (200 mg, 0.410 mmol; ver paso (iv) arriba) en etanol (20 mL) a 0 °C. Se añadió Pd/C a 10 °C (164 mg) a la mezcla de reacción a 0 °C y bajo N₂. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 4 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar la amina, la cual se usó en el siguiente paso sin más purificación. Se disolvió
 50 1-Isopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (110 mg, 0.485 mmol; ver paso (ii) arriba) en cloruro de tionilo (3 mL) y se calentó bajo reflujo durante 3 h. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida para dar el cloruro ácido que se usó sin más purificación. El cloruro ácido se disolvió en THF (20 mL, seco) y se añadió mediante goteo a temperatura ambiente a la amina que fue disuelta en THF (20 mL, seco) conteniendo NMM (200 µL). La agitación fue continuada durante la noche a temperatura ambiente y entonces el disolvente fue eliminado bajo presión reducida a 50 °C. El residuo se disolvió en DCM (50 mL) y se extrajo con K₂CO₃ (270 mg, en agua 20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna usando metanol/acetato de etilo/TEA (100:100:1) para dar el producto como sustancia

vítrea amarilla (Rf=0.20), 223 mg, 82% de rendimiento. P.f. 110-115°C[Transparente].

NNM[CDCl₃]: 0.93(6H, d, J=1.6Hz), 0.95(6H, d, J=5.6Hz), 0.98(6H, d, J=3.7Hz), 1.57-1.78(5H, m), 2.47(6H, s), 2.70(2H, m), 3.49(2H, m), 4.31-4.49(6H, m), 6.57(1H, s), 7.28(1H, s), 7.33(1H, s), 7.41(1H, s), 7.44(1H, s), 7.61(1H, s), 7.64(1H, d, J=1.8Hz), 7.75(1H, s), 8.22(1H, s).

5 IR ν_{max} [KBr]: 2953, 1646, 1583, 1534, 1505, 1464, 1422, 1311 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 667.42932 Calculado para C₃₅H₅₅O₅N₈ 667.42954.

(vi) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopentil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1H-pirrol-3-yl]-4-(formilamino)-1-isopentil-1H-pirrol-2-carboxamida

10 **[0140]** Se disolvió N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopentil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1H-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-isopentil-1H-pirrol-2-carboxamida (119 mg, 0.178 mmol; ver paso (v) arriba) en etanol (20 mL) y se añadió 10% de Pd (104 mg) a 0°C bajo N₂ removiéndose. La mezcla de reacción fue hidrogenada a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 3 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas, entonces se añadió formato de etilo (15 mL) a la solución etanólica de la amina. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 días. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se cromatografió con gel de sílice usando acetato de etilo / metanol / TEA (100:100:1). El producto se obtuvo como sólido marrón claro sin p.f. definido, Rf=0.15, (84 mg, 71%). Algo de esta sustancia se purificó más por HPLC.

15 NMR[DMSO-d₆]: 0.87-0.90(18H, m), 1.47-1.53(9H, m), 1.75(2H, m), 2.78(6H, d, J=4.8Hz), 3.06(2H, m), 3.25(2H, m), 4.31(6H, qt, J=7.2Hz), 6.88(1H, d, J=1.8Hz), 6.92(1H, d, J=1.8Hz), 7.02(1H, d, J=1.8Hz), 7.19(1H, d, J=1.8Hz), 7.23(2H, s&d), 8.13(2H, s&t), 9.21(1H, s, broad, TFA), 9.88(1H, s), 9.89(1H, s), 10.05(1H, s).

20 IR ν_{max} [KBr]: 2953, 1650, 1580, 1525, 1461, 1402, 1260, 1221 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 665.44877 Calculado para C₃₆H₅₇O₄N₈ 665.45028.

Ejemplo 6

N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-isopropil-1H-pirrol-2-carboxamida

25 (i) N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

30 **[0141]** Se disolvió 1-Isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (312 mg, 1.574 mmol; ver Ejemplo 1, paso (iii) arriba) en cloruro de tionilo (5 mL) y calentó hasta reflujo durante 4h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida a 50°C para dar el cloruro ácido como sustancia blanca sólida, que se usó sin más purificación. Se disolvió 3-(Dimetilamino)propilamino (250 mL) en THF (20 mL, seco) a lo que se añadió NMM (250 µL, seco) a temperatura ambiente removiéndose. El cloruro ácido se disolvió en THF (5 mL, seco) y se añadió mediante goteo a la solución amina a temperatura ambiente removiéndose. La agitación fue continuada a temperatura ambiente durante la noche y entonces el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C. El producto bruto se extrajo con K₂CO₃ (25 mL, 10%) y DCM (2x50 mL). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto obtenido como aceite amarillo pálido se purificó sobre gel de sílice utilizando 49.5/49.5/1% metanol/acetato de etilo/TEA para dar el producto como aceite amarillo pálido, RF = 0.25, (400 mg, 90% de rendimiento).

35 NNM[CDCl₃]: 8.59(1H, broad); 7.74(1H, d); 6.92(1H, d); 5.65-5.59(1H, qt); 3.51-3.46(2H, q); 2.51(2H, t); 2.32(6H, s); 1.77-1.71(2H, qt); 1.48(6H, d).

IR ν_{max} [NaCl]: 3330, 3136, 2979, 1650, 1535, 1430, 1341, 1279 cm⁻¹.

40 HREIMS: Obtenido: 282.16908 calculado para C₁₃H₂₂N₄O₃ 282.16919.

(ii) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propilamino]carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

45 **[0142]** Se disolvió N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (120 mg, 0.425 mmol; ver paso (i) arriba) en metanol (25 mL) al que se añadió Pd/C-10% (52 mg) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó entonces bajo presión reducida a 40°C. Esto dio la amina (como aceite amarillo pálido), que se disolvió luego en DCM (25 mL, seco). Se suspendió 1-Metil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (90 mg, 0.529 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en cloruro de tionilo (4 mL) luego se calentó hasta reflujo durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida a 40°C. El cloruro ácido así obtenido se disolvió en DCM (25 mL, seco) entonces se añadió mediante goteo removiéndose a temperatura ambiente a la solución amina. La mezcla de reacción se dejó removiendo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución K₂CO₃ (232 mg, en agua 10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando

gel de sílice, metanol/acetato de etilo/TEA [1/3 conteniendo 1%TEA]. El producto se obtuvo como sólido amarillo micro cristalino (165 mg, 96%), p.f. 161-163°C.

NNM[CDCl₃]: 1.43-1.44(6H, d, J=6.4Hz, 2xMe); 1.72-1.79(2H, quinteto, J=6.2Hz, CH₂); 2.33(6H, s, NMe₂); 2.47-2.50 (2H, t, J=6.2Hz, CH₂); 3.45-3.49(2H, q, J=5.7Hz, CH₂); 4.04(3H, s, NMe); 5.57-5.62(1H, m); 6.46(1H, d, 1.8J= Hz); 7.22 (1H, d, J=1.7Hz); 7.39(1H, d, J=1.7Hz); 7.60(1H, d, J=1.7Hz); 7.73(1H, t, J=5.6Hz, CONH, exch.); 7.77(1H, s, CONH, exch.).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3281, 3110, 2967, 1640, 1557, 1532, 1503, 1468, 1409, 1310 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 405.22501 Calculado para C₁₉H₂₉N₆O₄ 405.22503.

(iii) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-i
sopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

[0143] Se suspendió N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (160 mg, 0.395 mmol; ver paso (ii) arriba) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (112 mg) a 0°C removiéndose bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 4 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 40°C para dar la amina. Se suspendió 1-Isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (94 mg, 0.552 mmol; ver Ejemplo 1, paso (iii) arriba) en cloruro de tionilo (4 mL) y se calentó hasta reflujo durante 2 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida a 40°C, y el cloruro ácido así formado se utilizó sin más purificación. La amina se disolvió en DCM (25 mL, seco) a la que TEA (40 mL, seco) se añadió a temperatura ambiente agitándose. El cloruro ácido se disolvió en DCM (15 mL, seco) tras lo que se añadió la solución amina mediante goteo agitándose a temperatura ambiente. La agitación fue continuada durante la noche. Se añadió solución Na₂CO₃ (280 mg, en 5mL de agua) a la mezcla de reacción. Las capas orgánicas obtenidas de la extracción se combinaron y secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó usando cromatografía flash. Gel de sílice y metanol/acetato de etilo/TEA [1/3 conteniendo 1% TEA, Rf=0.1] se usaron para dar el producto como sólido amarillo (152 mg, 69%), p.f. 145-148°C.

NMR(DMSO-d₆): 1.32-1.34(6H, d, J=6.4Hz, 2xMe); 1.45-1.46(6H, d, J=6.4Hz, 2xMe); 1.69-1.73 (2H, quinteto, J=6.2Hz, CH₂); 2.38(6H, s, NMe₂); 2.47-2.50(2H, t, J=6.2Hz, CH₂); 3.19-3.24(2H, m, CH₂); 3.86(3H, s, NMe); 5.42-5.50(1H, m); 6.80(1H, s); 7.05(1H, d, J=1.6Hz); 7.26(1H, d, J=1.6Hz); 7.36(1H, d, J=1.6Hz); 7.50(1H, d, J=1.6Hz); 8.08-8.11(1H, t, J=5.6Hz, CONH, exch.); 8.33(1H, d, J=1.6Hz); 9.92(1H, s, CONH, exch.); 10.33(1H, s, CONH, exch.).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 2943, 2860, 1638, 1593, 1524, 1456, 1403, 1316, 1251, 1187, 1170 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 555.30593 Calculado para C₂₇H₃₉N₈O₅ 555.30434.

(iv) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-
4-(formilamino)-1-isopropil-1H-pirrol-2-carboxamida

[0144] Se disolvió N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-isopropil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (150 mg, 0.291 mmol; ver paso (iii) arriba) en etanol (15 mL). La solución se enfrió a 0°C bajo N₂ y luego se añadió Pd/C-10% (120 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 4 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y entonces se añadió formato de etilo (20 mL) a la solución etanólica. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche y entonces se eliminó el disolvente bajo presión reducida a 40°C. El producto se purificó por HPLC para dar el producto como sustancia blanca sólida (71 mg, 40% de rendimiento) sin punto distinto definido de derretimiento/fusión.

NMR(DMSO-d₆): 10.0564(1H, s); 9.96(1H, s); 9.90(1H, s); 9.24(1H, s, broad, TFA); 8.16-8.14(2H, m); 7.34(2H, s); 7.22 (1H, s); 7.06(1H, s); 6.89(1H, s); 6.68(1H, s); 5.49-5.42(1H, m); 3.84(3H, s); 3.25(2H, m); 3.06(2H, m); 2.79(6H, d, J=4.76Hz); 1.84(2H, m); 1.36-1.33(12H, m).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3425, 3285, 2972, 1676, 1639, 1579, 1533, 1465, 1439, 1404, 1257, 1200, 1180 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 554.33484 calculado para C₂₈H₄₂N₈O₄ 554.33290

Ejemplo 7

N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-2-(4-{[4-formilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-]carbonil}amino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida

(i) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-5-isopropil-2-[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-1-tiazol-4-carboxamida

[0145] Se disolvió N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (270 mg, 1.062 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en metanol (25 mL), a lo que se añadió Pd/C-10% (236 mg) a 0°C agitándose bajo N₂. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 4 h tras lo que el

catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó entonces bajo presión reducida para dar la amina. Se disolvió 5-Isopropil-2-[[[1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (359mg, 1.062 mmol; ver Ejemplo 3, paso (iii) arriba) en DMF (4 mL, seco) a lo que NMM(0.5 mL, seco) se añadió seguido de HBTU (721 mg, 1.901 mmol). Se disolvió la amina en DMF (2 mL, seco) y entonces se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente removiéndose. La agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. NMM se eliminó bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo luego se añadió NaHCO₃ saturado agitándose. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando 1:1:0.2 metanol/acetato de etilo/TEA. El producto se obtuvo como sustancia vítrea amarilla (415 mg, 72% de rendimiento) sin punto de fusión definido.

NMR[DMSO-*d*₆]: 9.60(1H,s); 8.23(1H, s); 8.09-8.036(1H, t); 7.83(1H, s); 7.25(1H,d); 6.91(1H, d); 4.22-4.16(1H, qt); 4.00 (3H, s); 3.82(3H,s); 3.25-3.18(2H, q); 2.38-2.34(2H, t); 2.23(6H, s); 1.68-1.61(2H, qt); 1.30-1.28(6H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1644, 1551, 1500, 1465, 1402, 1309, 1283, 1194, 1100 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 545.22962 calculado para C₂₄H₃₃N₈O₅S 545.22946.

(ii) *N*-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-yl]-2-({[4-(formilamino-1-metil-1*H*-pirrol-2-yl]carbonil)-amino]-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida

[0146] Se disolvió *N*-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-5-isopropil-2-{{[1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino}-1,3-tiazol-4-carboxamida (137 mg, 0.252 mmol; ver paso (i) arriba) en etanol (15 mL), a lo que se añadió Pd/C-10% (121 mg) bajo N₂ a 0°C. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 2.5 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y entonces se añadió formato de etilo (25 mL) a la solución etanólica. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche, después de lo cual el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto entonces se purificó por HPLC. El producto se obtuvo tras la liofilización como sustancia sólida, blanca (41 mg, 25% de rendimiento) [sal de TFA] sin punto de fusión definido.

NMR[DMSO-*d*₆]: 12.0971(1H, s); 10.1404(1H, s); 9.5957(1H, s); 9.2310(1H, broad, TFA); 8.3533-8.3249(1H, d y 1H, t); 7.3982(1H, s); 7.2894(1H, d); 7.2046(1H, d); 7.0146(1H, d); 4.1717-4.1200(1H, m); 3.8841(3H, s); 3.8274(3H, s); 3.2577(2H, m); 3.0646(2H, m); 2.7987(6H, d, NMe₂); 1.8612-1.8231(2H, m); 1.3135(6H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3428,1662, 1545, 1467, 1401, 1284, 1201, 1134 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 543.24988 calculado para C₂₅H₃₅N₈O₄S 543.25020.

Ejemplo 8

4-({[4-(Formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)-1-isopropil-*N*-[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil] amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

(i) 1-Isopropil-*N*-[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol]-3-il]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida

[0147] Se disolvió 1-Metil-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (214 mg, 0.805 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en metanol (25 mL). La solución se enfrió a 0°C bajo N₂ entonces se añadió Pd/C-10% (192 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C. La amina así formada se disolvió en DMF (2 mL, seco), a lo que se añadió 1-isopropil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico (160 mg, 0.805 mmol; ver Ejemplo 1, paso (iii) arriba) después HBTU (610 mg, 1.608 mmol) y NMM (100 μ L, seco). Se añadió cantidad adicional de DMF (2 mL, seco) removiéndose a temperatura ambiente y se continuó durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó removiéndose con acetato de etilo y solución de NaHCO₃ con agitación. La capa orgánica fue separada, secada MgSO₄ seco filtrada y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se cromatografió sobre flash gel de sílice utilizando 1/3 metanol/acetato de etilo. Fracciones, conteniendo el producto [RF=0.30] se recogieron y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida a 50°C. El producto se obtuvo como sustancia amarilla vítrea [higroscópica] (260 mg, 73 % de rendimiento) sin punto de fusión definido.

NMR[DMSO-*d*₆]: 10.28(1H, s); 8.33(1H, d); 8.08-8.05(1H, t); 7.48(1H, d); 7.20(1H, d); 6.85(1H, d); 5.89-5.42(1H, qt); 3.80(3H, s); 3.58-3.56(4H, t); 3.22-3.17(2H, q); 2.32-2.28(6H, m); 1.67-1.62(2H, qt); 1.45-1.43(6H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1661, 1582, 1540, 1441, 1389, 2326, 1284, 1242, 1116, 850, 755 cm⁻¹.

HREIMS: obtenido 446.22568 calculado para C₂₁H₃₀N₆O₅ 446.22777.

(ii) 1-Isopropil-*N*-[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-4-({[1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol] carbonil]-amino)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

[0148] Se disolvió 1-Isopropil-*N*-[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (250 mg, 0.560 mmol; ver paso (i) arriba) en 0°C bajo N₂. Se añadió Pd/C-10% (220 mg) y la

- mezcla de reacción se hidrogenó durante 3.5 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La amina así formada se disolvió en DMF (2 mL, seco), a lo que se añadió NMM (100 µL, seco) seguido de HBTU (425 mg, 1.069 mmol) y 1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico (95 mg, 0.560 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) agitándose a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante la noche.
- 5 La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se cromatografió utilizando gel de silicio flash y 1:3:0.1 metanol/acetato de etilo/TEA. Se recogieron las fracciones conteniendo la sustancia pura [RF=0.3] se eliminaron los disolventes bajo presión reducida a 40°C para dar sustancia amarilla cristalina vítrea semisólida (170 mg, 53%) sin punto definido de fusión.
- 10 NMR[DMSO-*d*₆]: 10.31(1H,s); 9.98(1H,s); 8.20(1H,s); 8.04-8.01(1H,t); 7.59(1H,s); 7.44(1H,s); 7.18(1H,s); 6.92(1H,s); 6.86(1H,s); 5.49-5.42(1H,qt); 3.97(3H,s); 3.80(3H,s); 3.58-3.57(4H,t); 3.22-3.17(2H,q); 2.33-2.29(2H,d); 1.68-1.61(2H,qt); 1.38-1.36(6H,d); 1.05-1.01(2H,m).
- IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3425, 2927, 1662, 1653, 1582, 1543, 1502, 1410, 1307, 1251, 1203, 1115, 848 cm⁻¹.
- HRFABMS: obtenido 569.28147 calculado para C₂₇H₃₇N₈O₆ 569.28361.
- 15 (iii) 4-([4-(Formilamino)-1-metilmetil-1*H*-pirrol-2-il]carbonilcarbonil)amino)-1-isopropil-*N*-[1-metil 5-metil-5-([3-(4-morfolinil)propil]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida
- 20 **[0149]** Se disolvió 1-Isopropil-5-([3-(4-morfolinil)propil]amino)carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-4-([1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il]carbonil)amino)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (160 mg, 0.282 mmol; ver paso (ii) arriba) en etanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (150 mg) 0°C bajo nitrógeno removiéndose. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas. Se añadió formato de etilo (25 mL) a la solución etanólica, entonces la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche. Se eliminaron el etanol y el exceso de formato de etilo bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC para dar la sustancia requerida como sólido blanco (40.1 mg, 21 % de rendimiento) sin punto definido de fusión.
- 25 NMR[DMSO-*d*₆]: 10.05(1H,s); 9.93(1H,s); 9.92(1H,s); 9.58(1H, ancho, TFA); 8.17(1H,t); 8.13(1H,s); 7.39(1H,s); 7.19(1H,s); 7.17(1H,s); 6.97(1H,s); 6.95(1H,s); 6.92(1H,s); 3.84(3H,s); 3.81(3H,s); 3.56-3.60(4H,t); 3.49-3.43(4H,t); 3.26-3.24(2H,q); 3.12-3.06(4H,m); 1.87(2H,qt); 1.37-1.36(6H,d).
- IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3423, 1672, 1644, 1581, 1536, 1462, 1440, 1407, 1254, 1200, 1134 cm⁻¹.
- HRFABMS: obtenido: 567.30312 calculado para C₂₈H₃₉N₈O₅ 567.30434.
- 30 **Ejemplo 9**
- 4-(Formilamino)-*N*-[1-isopropil-5-([1-metil-5-([3-(1-pirrolidinil) 5-propil]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-yl]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
- (i) 1-Metil-4-nitro-*N*-[3-(1-pirrolidinil)propil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida
- 35 **[0150]** 3-(1-Pirrolidin)propilamina (236 mg, 1.842 mmol (Lancaster Synthesis Ltd.)) se disolvió en THF (25 mL, seco) a lo que se añadió una solución de 2,2,2-tricloro-1-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il)etanona (508 mg, 1.842 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en THF (2 mL, seco) a temperatura ambiente removiéndose. La mezcla de reacción se dejó removiendo a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía de columna utilizando 49.5:49.5:1 acetato de etilo/ metanol/ TEA. El producto se obtuvo como sólido amarillo cristalino vítreo, Rf= 0.1 (503 mg, 98% de rendimiento), p.f. 113-115°C.
- 40 ¹H-NMR(DMSO-*d*₆), δ 1.70-1.79(6H, m), 2.48-2.51(6H, m), 3.28-3.51(2H, q, J=6.85Hz), 3.89(3H, s), 7.45(1H, d J=1.6Hz), 8.18(1H, d, J=1.6Hz), 8.51(1H, t, J=5.37Hz).
- IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3131, 2966, 2794, 1654, 1545, 1525, 1492, 1305 cm⁻¹.
- HRFABMS: Obtenido: 281.16249 Calculado para C₁₃H₂₁N₄O₃ 281.16137.
- (ii) 1-Isopropil-*N*-[1-metil-5-([3-(1-pirrolidinil)propil]amino)-carbonil]-1*H*-pirrol-3-yl]-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida
- 45 **[0151]** Se disolvió 1-Metil-4-nitro-*N*-[3-(1-pirrolidinil)propil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (227 mg, 0.811 mmol; ver paso (i) arriba) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (160 mg a 0°C bajo nitrógeno removiéndose. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 40°C para dar la amina. Se disolvió 1-Isopropil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico (161 mg, 0.811 mmol; ver Ejemplo 1, paso (iii)) en DMF (1 mL, seco)
- 50 a lo que se añadió HBTU (615 mg, 1.622 mmol) y NMM (100 µL, seco). La amina se disolvió en DMF (2 mL, seco) y se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente agitándose. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato sódico.

La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de columna utilizando 1/2/0.1 metanol/acetato de etilo/TEA. El producto se obtuvo como sustancia amarilla (300 mg, 86% de rendimiento) sin punto definido de fusión. Algo de esta sustancia se purificó más por HPLC.

5 NMR[DMSO- d_6]: 10.31(1H, s); 9.48(1H, ancho, TFA); 8.34(1H, d); 8.21-8.18(1H, t); 7.48(1H, d); 7.28(1H, d); 6.92(1H, d); 3.48-5.42(1H, qt); 3.82(3H, s); 3.56-3.55(2H, m); 3.27-3.23(2H, q); 3.17-3.12(2H, m); 2.99-2.97(2H, m); 2.01(2H, m); 1.86-1.83(4H, m); 1.45-1.44(6H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3433, 1672, 1650, 1535, 1462, 1426, 1371, 1321, 1283, 1237, 1200, 1178, 1131 cm^{-1} .

HRFABMS: obtenido: 430.23179 calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$ 430.23285.

10 (iii) *N*-[1-Isopropil-5-([1-metil-5-([3-(1-pirrolidinil)propil]amino)carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-yl]-1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida

15 **[0152]** Se disolvió 1-Isopropil-*N*-[1-metil-5-([3-(1-pirrolidinil)propil]amino)carbonil)-1*H*-pirrol-3-yl]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (300 mg, 0.697 mmol; ver paso (ii) arriba) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (235 mg) a 0°C removiéndose bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 3 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 40°C para dar la amina. Se disolvió 1-Metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico (119 mg, 0.699 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en DMF (2 mL, seco) a lo que se añadió HBTU (529 mg, 1.394 mmol) y NMM (100 μL , seco). La amina se disolvió en DMF (2 mL, seco) y añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente removiéndose. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de columna utilizando 1/2/0.1 metanol/acetato de etilo/TEA. El producto se obtuvo como sustancia amarilla (239 mg, 62% rendimiento) sin punto definido de fusión. Algo de esta sustancia fué más purificado por HPLC.

25 NMR[DMSO- d_6]: 10.28(1H, s); 9.46(1H, Ancho, TFA); 8.19(1H, s); 8.14(1H, t); 7.58(1H, s); 7.43(1H, s); 7.18(1H, s); 6.94(2H, s); 5.46-5.43(1H, m); 3.97(3H, s); 3.82(3H, s); 3.55(2H, m); 3.27(2H, m); 3.14(2H, m); 3.00(2H, m); 2.02(2H, m); 1.86(4H, m); 1.38-1.37(6H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3419, 3136, 1673, 1645, 1586, 1531, 1463, 1409, 1311, 1247, 1199, 1130 cm^{-1} .

HRFABMS: obtenido: 553.29109 calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_5$ 553.28869.

30 (iv) 4-(Formilamino)-*N*-[1-isopropil-5-([1-metil-5-([3-(1-pirrolidinil)propil]amino)carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-yl]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

35 **[0153]** Se disolvió *N*-[1-Isopropil-5-([1-metil-5-([3-(1-pirrolidinil)propil]amino)carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-yl]-1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (224 mg, 0.406 mmol; ver paso (iii) arriba) en etanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% Pd/C-10% (224 mg) a 0°C agitándose bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 2.5 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas. Se añadió formato de etilo (15 mL) a la solución etanólica, entonces la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche. Se eliminaron el etanol y el exceso de formato de etilo bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC para dar la sustancia requerida como sólido blanco como sólido blanco (42.7 mg, 16% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

40 NMR[DMSO- d_6]: 10.07(1H, s); 9.94(1H, s); 9.92(1H, s); 9.42(1H, ancho, TFA); 8.17-8.13(1H, 2H, m); 7.39(1H, d); 7.19(1H, d); 7.17(1H, d); 6.97(1H, d); 6.95(1H, d); 6.92(1H, d); 3.84(3H, s); 3.61(3H, s); 3.55(2H, m); 3.26-3.24(2H, m); 3.17-3.12(2H, m); 3.00(2H, m); 2.01(2H, m); 1.86(4H, m); 1.37-1.36(6H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3429, 1675, 1645, 1582, 1534, 1462, 1440, 1407, 1252, 1200, 1132 cm^{-1} .

HRFABMS: obtenido: 551.31199 calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_4$ 551.30943.

Ejemplo 10

45 *N*-[5-([5-([3-(Dimetilamino)propil]amino)carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-yl]-4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

(i) *N*-[5-([3-Dimetilamino)propil]amino)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-1-isopentil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida

50 **[0154]** Se disolvió *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (253 mg, 0.995 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (162 mg) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 4 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C para dar la amina. Se disolvió 1-Isopentil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico (228 mg, 1.005 mmol; preparado según el procedimiento descrito en Soviet Journal of Bioorganic Chemistry (Traducción al

Inglés) 4, 780-790 (1978)) en cloruro de tionilo (4 mL) y se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida y el cloruro ácido así formado se disolvió en DCM (10 mL, seco). La amina se disolvió en DCM (10 mL, seco) a lo que se añadió NMM (200 µL, seco) agitándose a temperatura ambiente. La solución de cloruro ácido se añadió por goteo a la solución amina agitándose a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). Tras la extracción, se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de columna utilizando 1/3/0.030 metanol/acetato de etilo/TEA. Se recogieron fracciones conteniendo el producto (RF=0.20) y se eliminaron los disolventes bajo presión reducida a 50°C para dar el producto como polvo amarillo (347 mg, 81% de rendimiento), p.f. 148-151°C^{ao}C.

NMR[DMSO-d₆]: 10.23(1H,s); 8.23(1H,d); 8.14-8.11(1H,t); 7.55(1H,d); 7.19(1H,d); 6.82(1H,d); 4.45-4.41(2H,t); 3:81 (3H,s); 3.22-3.17(2H,q); 2.35-2.31(2H,t); 2.20(6H,s); 1.67-1.58(4H,m); 1.56-1.46(1H,m); 0.89-0.87(6H,d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1665, 1642, 1599, 1528, 1499, 1425, 1312 cm⁻¹.

HRFABMS: obtenido 433.25630 calculado para C₂₁H₃₃N₆O₄ 433.25633.

(ii) *N*-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-yl]-1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida

[0155] Se disolvió *N*-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-1-isopentil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (335 mg, 0.775 mmol; ver paso (i) arriba) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (213mg) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 5 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C para dar la amina. Se disolvió 1-Metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico (210 mg, 1.234 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en cloruro de tionilo (3 mL) y se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 5 h. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida y el cloruro ácido así formado se disolvió en DCM (10 mL, seco). La amina se disolvió en DCM (10 mL, seco) a lo que se añadió NMM (200 µL, seco) agitándose a temperatura ambiente. Se añadió solución de cloruro ácido por goteo a la solución amina agitándose a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con (25 mL) y la solución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). Tras la extracción, se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de columna utilizando 1/3/0.030 metanol/etil acetate/TEA. Se recogieron fracciones conteniendo el producto (RF=0.20) y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida a 50°C para dar el producto como sustancia sólida amarilla (335 mg, 78% de rendimiento), p.f. 110-115°C[transparente].

NMR[DMSO-d₆]: 10.28(1H,s); 9.92(1H,s); 8.18(1H,d); 8.10-8.07(1H,t); 7.59(1H,d); 7.32(1H,d); 7.18(1H,d); 6.98(1H,d); 6.91(1H,d); 6.83(1H,d); 4.35-4.32(2H,t); 3.97(3H,s); 3.80(3H,s); 3.22-3.17(2H,q); 2.36-2.32(2H,t); 2.21(6H,s); 1.68-1.62 (2H,q); 1.61-1.45(3H,m); 1.05-0.99(2H,m); 0.90-0.88(6H,d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3401, 3289, 1643, 1582, 1533, 1594, 1463, 1400, 1309, 1253 cm⁻¹.

HRFABMS: obtenido 555.30169 calculado para C₂₇H₃₉N₈O₅ 555.30434.

(iii) *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

[0156] Se disolvió *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (89 mg, 0.160 mmol; ver paso (ii) arriba) en etanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (95 mg) a 0°C agitándose bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas. Se añadió formato de etilo (25 ml) a la solución etanólica, entonces se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante la noche. Se eliminaron el etanol y el exceso de formato de etilo bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC para dar la sustancia requerida como sólido amarillo pálido (37.4 mg, 35% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR[DMSO-d₆]: 10.04(1H,s); 9.90(1H,s); 9.88(1H,s); 9.63(1H, ancho, TFA); 8.15-8.13(2H,s & t); 7.26(1H,s); 7.18(1H,s); 7.16(1H,s); 7.01(1H,s); 6.92(1H,s); 6.92(1H,s); 4.31-4.30(2H,t); 3.84(3H,s); 3.82(3H,s); 3.25-3.24(2H,m); 3.07(2H,m); 2.79(6H,d); 1.84-1.82(2H,m); 1.57-1.48(3H,m); 0.90(6H,d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3428, 3315, 1676, 1644, 1582, 1538, 1464, 1438, 1403, 1262, 1201, 1132 cm⁻¹.

HRFABMS: obtenido 553.32520 calculado para C₂₈H₄₁N₈O₄ 553.32508.

Ejemplo 11

2-(Acetilamino)-*N*-[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-yl]-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida

(i) Metil 2-(acetilamino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxilato

[0157] Se disolvió metil 2-amino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxilato (500 mg, 2.497 mmol; ver Ejemplo 3, paso (i) arriba) en DCM (10 mL, seco) a lo que se añadió NMM (300 µL, seco) agitándose a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de acetilo (300 mL, 330 mg, 4.204 mmol) por goteo a la mezcla de reacción agitándose. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera (25 mL) a la mezcla de reacción y el producto entonces se extrajo con DCM (2x50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto bruto el cual se purificó por cromatografía de columna sobre gel de silicio utilizando 1/1 acetato de etilo / n-hexano [RF=0.22]. El producto se obtuvo como agujas finas blancas (432 mg, 72% de rendimiento), p.f. 170-172°C.

NMR(DMSO-d₆): 12.31(1H, s); 4.01-3.94(1H, quinteto); 3.78(3H, s); 2.11(3H, s); 1.27(6H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3277, 2971, 1752, 1694, 1543, 1202 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 243.08074 calculado para C₁₀H₁₅N₂O₃S 243.08034.

(ii) 2-(Acetilamino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico

[0158] Se disolvió metil 2-(acetilamino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxilato (242 mg, 1.00 mmol; ver paso (i) arriba) en etanol (10 mL) a lo que se añadió hidróxido de sodio etanólico [0.5 M, 10 mL]. Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 30 min tras lo que se enfrió a 0°C y entonces se añadió el HCl diluido agitándose hasta pH 2. Se añadió agua (50 mL) y se filtró el precipitado blanco y se secó bajo presión reducida a 45°C durante la noche. El producto se obtuvo como sólido blanco micro cristalino (166 mg, 73% de rendimiento), p.f. >230°C.

NMR(DMSO-d₆): 12.65(1H, br); 12.23(1H, s); 4.04-3.97(1H, quinteto); 2.11(3H, s); 1.26(6H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 3076, 2971, 2868, 1699, 1671, 1568, 1543, 1301, 1221 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 229.06408 calculado para C₉H₁₃N₂O₃S 229.06469.

(iii) 2-(Acetilamino)-N-5-([5-([3-(dimetilamino)propil]amino)carbonil-1-metil-1-pirrol-3-il]amino)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-yl]-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida

[0159] Se disolvió N-5-([3-Dimetilamino)propil]amino)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (105 mg, 0.279 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239, (2000)) en metanol (25 mL). Se enfrió la solución a 0°C bajo N₂ entonces se añadió Pd/C-10% (82 mg). Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 3 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y entonces el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C. La amina así formada se disolvió en DMF (2 mL, seco), a lo que se añadió 2-(acetilamino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (96 mg, 0.418 mmol; ver paso (ii) arriba), seguido de HBTU (211 mg, 0.556 mmol) y NMM (300 µL, seco). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche tras lo que se diluyó agitándose con acetato de etilo y solución de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se purificó el producto por HPLC para dar la sustancia pura como sólido blanco (71.3 mg, 38% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR[DMSO-d₆]: 12.31(1H, s); 8.87(1H, s); 9.57(1H, s); 9.24(1H, ancho); 8.14(1H, t); 7.26(1H, d); 7.17(1H, d); 7.12(1H, d); 6.94(1H, d); 4.19-4.12(1H, m); 3.85(3H, s); 3.81(3H, s); 3.25(2H, m); 3.07(2H, m); 2.79(6H, d); 2.16(3H, s); 1.83(2H, qt); 1.29(6H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1676, 1644, 1550, 1465, 1435, 1404, 1202, 1136 cm⁻¹.

HRFABMS: obtenido 557.26442 calculado para C₂₆H₃₇NgO₄S 557.26585.

Ejemplo 122-(Acetilamino)-N-5-([4-([4-(dimetilamino)propil]amino)carbonil]-5-isopropil-1,3-tiazol-2-il]amino)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida

[0160] Se disolvió N-[3-(Dimetilamino)propil]-5-isopropil-2-([1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxamida (100 mg, 0.236 mmol; ver Ejemplo 3, paso (iv) arriba) en metanol (25 mL). Se enfrió la solución a 0°C bajo N₂ luego se añadió Pd/C-10% (82 mg). Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 3 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó entonces bajo presión reducida a 50°C. La amina así formada se disolvió en DMF (2 mL, seco), a lo que se añadió 2-(acetilamino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (64 mg, 0.356 mmol; ver Ejemplo 11, paso (ii) arriba), seguido de HBTU (135 mg, 0.356 mmol) y NMM (200 µL, seco). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche, tras lo que se diluyó con acetato de etilo y solución de NaHCO₃ agitándose. Se separó la capa orgánica, se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se purificó el producto por HPLC para dar la sustancia pura como sólido blanco (78.8 mg, 47% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR[DMSO- d_6]: 12.11(1H,s); 12.01(1H, s); 9.64(1H, s); 9.27(1H, ancho); 7.96(1H, t); 7.51(1H, d); 7.42(1H, d); 4.22-4.11(2H, m); 3.90(3H, s); 3.34(2H, m); 3.08(2H, m); 2.79(6H, d); 2.16(3H, s); 1.91-1.85(2H, qt); 1.30-1.27(12H, 2xd).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1666, 1549, 1508, 1466, 1398, 1286, 1201, 1134 cm^{-1} .

5 HRFABMS: obtenido 603.25162 calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$ 603.25357.

Ejemplo 13

2-(Acetilamino)-N-(5-([3-([3-(dimetilamino)propil]amino)-3-oxopropil]amino)carbonil)-1-metil-1-pirrol-3-il)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida

10 **[0161]** Muestras de resina Boc-BALa-PAM (100 mg de malla 100-200 (Novabiochem)) se colocaron en 10 frascos distintos a cada uno de los cuales se añadió DCM (0.5 mL, seco). Entonces se añadió TFA (80%) en DCM (3 mL, seco) a cada frasco. Las reacciones se llevaron a cabo bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Después de esto, los disolventes se secaron y la resina se lavó con DMF (2 x 2 mL, seco) y entonces se agitaron durante 5 min y entonces se drenaron. Se disolvió 4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (180 mg, 0.750 mmol; ver J. Med. Chem. 46(17), 3492-3497 (1981)) en DMF (15 mL, seco) y entonces (1.5 mL) de esta solución se añadió a cada frasco. Se disolvió HBTU (284 mg, 0.748 mmol) en DMF (15 mL, seco) entonces (1.5 mL) de esta solución se añadió a cada frasco seguido de diisopropiletilamina (0.5 mL, seco). La agitación se continuó durante 30 min tras lo que se secaron los disolventes y reactivos. Se añadió TFA (80%) en DCM (3 mL, seco) a cada frasco. Se agitó la mezcla de reacción durante unos 15 min más. Los disolventes se drenaron y se lavó luego la resina con DMF (2 x 2 mL, seco) y se agitó durante 5 min y luego se drenó. Se disolvió 2-(Acetilamino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (171 mg, 0.750 mmol; ver Ejemplo 11, paso (ii) arriba) en DMF (15 mL, seco) entonces (1.5 mL) de esta solución se añadió a cada frasco. Se disolvió HBTU (284 mg, 0.748 mmol) en DMF (15 mL, seco) luego 1.5 mL de esta solución, seguido de diisopropiletilamina (0.5 mL, seco) se añadió a cada vial. La agitación se continuó durante 30 min tras los que se drenaron los disolventes y reactivos. La resina en cada frasco se lavó sucesivamente agitándose con DMF (3 mL, seco) durante 5 min, se drenó y entonces seguido de DCM (3 mL, seco), se drenó de nuevo y finalmente se lavó con THF (3 mL, seco) y se drenó de nuevo. Se añadió a cada frasco THF (3 mL, seco) seguido de 3-(dimetilamino)-propilamino (0.5 mL, seco). La agitación se continuó durante la noche a 55°C, entonces se filtró el disolvente. Se recogió el filtrado combinado y se eliminaron el disolvente y el reactivo bajo presión reducida para dar el producto bruto como aceite marrón. La sustancia se purificó adicionalmente por HPLC. y se liofilizaron las fracciones conteniendo la sustancia requerida. El producto puro se obtuvo como sólido blanco (92 mg, 20% rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR[DMSO- d_6]: 12.07(1H, s); 9.51(1H, s); 9.24(1H, ancho); 8.03(2H, t); 7.21(1H, d); 6.91(1H, d); 4.17-4.11(1H, m); 3.81(3H, s); 3.41-3.38(2H, m); 3.13-3.09(2H, m); 3.01(2H, m); 2.74(6H, t); 2.35(2H, t); 2.15(3H, s); 1.77-1.71 (2H, qt); 1.28(6H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1673, 1548, 146, 1438, 1404, 1286, 1201, 180, 1131 cm^{-1} .

35 HRFABMS: Obtenido 506.25688 calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ 506.25495.

Ejemplo 14

N^1, N^3 -Bis(2-([5-([4-([3-(dimetilamino)propil]amino)carbonil)-5-isopropil-1,3-tiazol-2-il]amino)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino)-2-oxoetil)oxoetilisoftalamida

40 **[0162]** Se disolvió N -[3-(Dimetilamino)propil]-5-isopropil-2-[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida (100 mg, 0.236 mmol; ver Ejemplo 3, paso (iv) arriba) en metanol (25 mL). Se enfrió la solución a 0°C bajo N_2 luego se añadió Pd/C-10% (86 mg). Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 5 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó entonces bajo presión reducida a 50°C. La amina así formada se disolvió en DMF (2 mL, seco), a lo que se añadió [(3-([carboximetil] amino)carbonil)benzoilo]amino]ácido acético (33 mg, 0.118 mmol; ver J. Med. Chem. 43, 3257-3266 (2000)) seguido de HBTU (270 mg, 0.710 mmol) y NMM (300 μL , seco). Se añadió una cantidad adicional de DMF (2 mL, seco) agitándose a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó agitándose con acetato de etilo / metanol (40 mL / 10 mL) y salmuera. Después de la extracción se recogieron las capas orgánicas y se eliminaron los disolventes bajo presión reducida. Se purificó el producto por HPLC y se liofilizaron las fracciones conteniendo la sustancia deseada. El producto se obtuvo como sustancia sólida blanca (25 mg, 16% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR[DMSO- d_6]: 12.03(2H, s); 10.08(2H, s); 9.24(2H, ancho); 8.93(2H, t); 8.05(2H, d); 7.94(2H, t); 7.61(1H, t); 7.39(2H, d); 7.25(2H, d); 4.21-4.15(2H, m); 4.06(2H, d); 3.87(6H, s); 3.30(4H, m); 3.07(4H, m); 2.79(6H, d); 1.86(4H, qt); 1.28 (12H, d).

IR $\nu_{\max}$ [KBr]: 1655, 1548, 1467, 1403, 1288, 1202, 1132 cm^{-1} .

LRLCMS: Obtenido 1029.3 calculado para $C_{48}H_{65}N_{14}O_8S_2$ 1029.5.

Ejemplo 15

[0163] Los siguientes compuestos se prepararon utilizando técnicas análogas a aquellas descritas antes en el documento:

- 5 N -[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopropil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(acetilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida; y
- N -[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(acetilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida.

Ejemplo 16

- 10 N^2,N^5 -Bis[5-({[4-([3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-5-isopropil-1,3-tiazol-2-il]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-indol-2,5-dicarboxamida

[0164] Se suspendió N -[3-(Dimetilamino)propil]-5-isopropil-2-({[1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxamida (122 mg, 0.284 mmol; ver Ejemplo 3, paso (iv) arriba) y Pd/C-10% (110 mg) en metanol (20 mL) y se hidrogenó durante 2.5 h a temperatura ambiente. La filtración del catalizador por tierra de diatomeas bajo N_2 , seguido de la eliminación del disolvente bajo presión reducida dio la amina como un sólido crema, que se usó sin más purificación. Se disolvió Indol-2,5-ácido dicarboxílico (29 mg, 0.142 mmol; preparado según un procedimiento estándar de la literatura (ver H. G. Lindwall y G. J. Mantell J. Org. Chem. 18, 345-356 (1953))) en DMF (0.5 mL, seco), a lo que se añadió una solución de HBTU (107 mg, 0.284 mmol) y NMM (0.2 mL, seco) en DMF (1 mL, seco) a temperatura ambiente agitándose. La agitación se continuó durante 30 min. A temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió a la amina agitándose a temperatura ambiente y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de purificación por HPLC para dar la sustancia deseada como sal bis-TFA (32 mg, 23% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

25 NMR [DMSO- d_6]: 1.3(12H, s, isopropilMe₂); 2.08(1H, m, isopropilCH); 1.85-1.92(4H, m, 2XCH₂); 2.80(6H, s, NMe₂); 2.81(6H, s, NMe₂); 3.07(4H, m, 2XCH₂); 3.23(4H, m, 2XCH₂); 3.93(6H, s, NMe); 7.46(2H, m); 7.54(2H, m); 7.85(1H, m); 7.99(2H, m); 8.35(1H, s); 9.37(2H, br, 2XTFA, exch); 10.32(1H, s); 10.52(1H, s); 11.95(1H, s); 12.09(1H, s); 12.15(1H, s).

IR [KBr]: 3415, 2960, 2362, 1654, 1549, 1467, 1398, 1287, 1200, 1134 cm^{-1} .

HRFABMS: obtenido 953.42; calculado para $C_{46}H_{59}N_{13}O_6S_2$ 953.42.

Ejemplo 17

- 30 N^2,N^5 -Bis[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}-carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-indol-2,5-dicarboxamida

[0165] Se suspendió 1-Isopentil- N -[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (120 mg, 0.25 mmol; ver Ejemplo 30, paso (i) abajo) y Pd/C-10% (110 mg) en metanol (20 mL) y se hidrogenó durante 2.5 h a temperatura ambiente. La filtración del catalizador por tierra de diatomeas bajo N_2 , seguido de la eliminación del disolvente bajo presión reducida dio la amina como un sólido crema, el cual se usó sin más purificación. Se disolvió indol-2,5-ácido dicarboxílico (26 mg, 0.125 mmol; ver Ejemplo 16 arriba) en DMF (0.5 mL, seco), a lo que se añadió una solución de HBTU (137 mg, 0.36 mmol) y NMM (0.2 mL, seco) en DMF (1 mL, seco) agitándose a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 30 min. a temperatura ambiente. Se añadió esta mezcla a la amina agitándose a temperatura ambiente y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la purificación por HPLC para dar la sustancia deseada como sal bis-TFA (15 mg, 12% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

45 NMR [DMSO- d_6]: 11.95(1H, s); 10.47(1H, s); 10.28(1H, s); 10.02(1H, s); 9.99(1H, s); 9.66(2H, br, TFA); 8.39(1H, s); 8.24(2H, t, no resuelto, 2XCONH); 7.88(1H, d, J=8.7Hz); 7.49(1H, s); 7.43(2H, s); 7.23 (2H, s); 7.14(2H, s); 7.02(2H, s); 4.43(4H, m); 4.06(4H, m); 3.89(6H, s); 3.71(4H, t, J=4.6Hz); 3.49(4H, m); 3.31(4H, m); 3.19(8H, m); 1.94(4H, m); 1.66-1.57(6H, m); 0.98(12H, d, J=6.5Hz).

IR [KBr]: 1677, 1646, 1533, 1443, 1403, 1198, 1134 cm^{-1} .

LRESMS: Obtenido 1058.6; calculado para $C_{56}H_{76}N_{13}O_8$ 1058.6

Ejemplo 18

- 50 N^2,N^5 -Bis[5-({[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-yl]-1*H*-indol-2,5-dicarboxamida

[0166] Se suspendió *N*-[5-([3-(Dimetilamino)propil]amino)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-1-isopentil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (110 mg, 0.25 mmol; ver Ejemplo 10, paso (i) arriba) y Pd/C-10% (110mg) en metanol (20 mL) e hidrogenó durante 2.5 h a temperatura ambiente. La filtración del catalizador por tierra de diatomeas bajo N₂, seguido de la eliminación del disolvente bajo presión reducida dio la amina como un sólido crema, el cual se usó sin más purificación. Se disolvió indol-2,5-ácido dicarboxílico (26 mg, 0.125 mmol) en DMF (0.5 mL, seco), a lo que se añadió una solución de HBTU (137 mg, 0.36 mmol) y NMM (0.2 mL, seco) en DMF (1 mL, seco) agitándose a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 30 min. a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió a la amina agitándose a temperatura ambiente y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la purificación por HPLC para dar la sustancia deseada como sal bis-TFA (36mg, 30% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR [DMSO-d₆]: 11.95(1H, s); 10.47(1H, s); 10.28(1H, s); 10.02(1H, s); 9.99(1H, s); 9.39(2H, br, 2xTFA); 8.39(1H, s); 8.22(2H, t, sin esclarecer no resuelto, 2xCONH); 7.91(1H, d, J=8.7Hz); 7.61(1H, d, J=8.7Hz); 7.49(1H, s); 7.43(2H, s); 7.23(2H, s); 7.13(2H, s); 7.01(2H, s); 4.43(4H, m); 3.89(6H, s); 3.31(4H, m); 3.14(4H, m); 2.86(12H, d, J=3.8Hz); 1.91(4H, m); 1.66-1.55(6H, m); 0.98(12H, d, J=6.5Hz).

IR [KBr]: 1677, 1647, 1583, 1533, 1443, 1404, 1199, 1135 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 974.6; calculado para C₅₂H₇₂N₁₃O₆ 974.5

Ejemplo 19

N²,N⁵-Bis[1-isopentil-5-([1-metil-5-([3-(4-metil-piperazinil)propil]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-il]-1*H* indol-2,5-dicarboxamida

[0167] 1-Isopentil-*N*-[1-metil-5-([3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino)-carbonil]-1*H*-pirrol-3-il]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (122 mg, 0.25 mmol; ver Ejemplo 29, paso (i) abajo) y se suspendió Pd/C-10% (110 mg) en metanol (20 mL) y se hidrogenó durante 2.5 h a temperatura ambiente. La filtración del catalizador por tierra de diatomeas bajo N₂, seguido de la eliminación del disolvente bajo presión reducida dio la amina como un sólido crema, que se usó sin más purificación. Se disolvió indol-2,5-ácido dicarboxílico (26 mg, 0.125 mmol) en DMF (0.5 mL, seco), a lo que se añadió una solución de HBTU (137 mg, 0.36 mmol) y NMM (0.2 mL, seco) en DMF (1 mL, seco) agitándose a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 30 min. a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió a la amina agitándose a temperatura ambiente y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la purificación por HPLC para dar la sustancia deseada como sal bis-TFA (17 mg, 13% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR [DMSO-d₆]: 11.95(1H, s); 10.47(1H, s); 10.27(1H, s); 10.01(1H, s); 9.97(1H, s); 9.60(2H, br, TFA); 8.39(1H, s); 8.13(2H, br); 7.91(1H, d, J=8.7Hz); 7.61(1H, d, J=8.7Hz); 7.49(1H, s); 7.43(2H, s); 7.21(2H, s); 7.14(2H, s); 6.98(2H, s); 4.43(4H, m); 3.88(6H, s); 3.29(4H, m); 3.20-2.73(20H, m); 1.80(4H, m); 1.66-1.55(6H, m); 0.96(12H, d, J=6.5Hz).

IR [KBr]: 1676, 1647, 1584, 1533, 1443, 1404, 1200, 1136 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 1084.6; calculado para C₅₈H₈₂N₁₅O₆ 1084.6

Ejemplo 20

2-([4-([4-(Acetilamino)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]carbonil]amino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)-*N*-[3-(dimetilamino)propil]-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida

[0168] Se suspendieron *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-5-isopropil-2-[(1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxamida (105 mg, 0.25 mmol; ver Ejemplo 3, paso (iv) arriba) y Pd/C-10% (100 mg) en metanol (20 mL) e hidrogenó durante 2.5 h a temperatura ambiente. La filtración del catalizador por tierra de diatomeas bajo N₂, seguido de la eliminación del disolvente bajo presión reducida dio la amina como un sólido crema, lo que se usó sin más purificación. Se disolvió sal de sodio de ácido carboxílico 4-Acetamido-1-metil-2-imidazol (120 mg, 0.7 mmol; preparado según un procedimiento estándar de la literatura (ver Tao, Z.; Fujiwara, T.; Saito, I.; Sugiyama, H. Angew. Chem. Int. Ed. EN 38(5), 650-653 (1999))) en DMF (0.5 mL, seco), a lo que se añadió una solución de HBTU (137 mg, 0.36 mmol) y NMM (0.2 mL, seco) en DMF (1 mL, seco) agitándose a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 30 min. a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió a la amina con agitación a temperatura ambiente y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la purificación por HPLC para dar la sustancia deseada como sal bis-TFA (30 mg, 22% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR [DMSO-d₆]: 1.27-1.28(6H, d, J=6.8Hz, isopropil); 1.87(2H, m); 2.02(3H, s); 2.78(6H, s, NMe₂); 3.07(2H, m); 3.32(2H, m); 3.89(3H, s, NMe); 3.95(3H, s, COMe); 4.19(1H, m, isopropil); 7.44(2H, m); 7.48(1H, m); 7.97(1H, m); 9.3(1H, br); 10.00(1H, s); 10.23(1H, s); 12.03(1H, s).

IR [KBr]: 1667, 1550, 1470, 1288, 1198, 1133 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 558.26332 calculado para C₂₅H₃₆N₉O₄S 558.26110.

Ejemplo 21

4-(Acetilamino)-N-[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

[0169] Se disolvió N-[1-Isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (186 mg, 0.305 mmol; ver Ejemplo 29, paso (ii) abajo) en metanol a 0°C bajo N₂ con agitación a lo que se añadió Pd/C-10% (136 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 3 h a temperatura ambiente y presión atmosférica con agitación. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La amina así formada se disolvió en diclorometano (10 mL) y esta solución se dividió en mitades. Se añadió cloruro acetil (12 mg, 12 mL, 0.153 mmol) con agitación a la primera mitad por goteo a temperatura ambiente. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto formado se disolvió en una pequeña cantidad de acetonitrilo/agua conteniendo 0.1% de TFA y purificado por HPLC. Se combinaron las fracciones conteniendo la sustancia pura y se liofilizaron para dar sólido crema (45.5 mg, 40% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR [DMSO-d₆]: 9.87(1H, s); 9.86(-1H, s); 9.79(1H, s); 8.09(1H, t, no resuelto); 7.26(1H, d, J=1.7Hz); 7.14(1H, d, J=1.7Hz); 7.13(1H, d, J=1.7Hz); 7.01(1H, d, J=1.7Hz); 6.91(1H, d, J=1.7Hz); 6.86(1H, d, J=1.7Hz); 4.31(2H, t, J=6.9Hz); 3.83(3H, s); 3.81(3H, s); 3.24(2H, q, J=6.4Hz); 3.10-2.60(8H, br, & 3H, s); 1.97(3H, s); 1.77(2H, m); 1.58-1.46(3H, m); 0.90(6H, d, J=6.4Hz).

IR [KBr]: 1675, 1647, 1584, 1535, 1459, 1436, 1402; 1197, 1132 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 622.38301; calculado para C₃₂H₄₆N₉O₄ 622.38293.

Ejemplo de Referencia 22

N-[1-Isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-[(3-metoxibenzoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

[0170] A la segunda mitad de la solución de amina (ver Ejemplo 21 arriba) se añadió *m*-metoxibenzoil cloruro (26 mg, 0.153 mmol) por goteo a temperatura ambiente con agitación. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC. El producto se obtuvo como sólido marrón claro (60.8 mg, 48% de rendimiento).

NMR [DMSO-d₆]: 10.28(1H, s); 9.95(1H, s); 9.88(1H, s); 8.09(1H, t, no resuelto); 7.53-7.47(2H, m); 7.43(1H, t, J=7.8Hz); 7.32(1H, d, J=1.7Hz); 7.29(1H, d, J=1.7Hz); 7.15-7.11(3H, m); 7.02(1H, d, J=1.7Hz); 6.92(1H, d, J=1.7Hz); 4.32(2H, t, J=6.6Hz); 3.88(3H, s); 3.83(3H, s); 3.81(3H, s); 3.24(2H, q, J=6.0Hz); 3.10-2.40(8H, br, & 3H, s); 1.77(2H, br); 1.59-1.47 (3H, m); 0.91(6H, d, J=6.4Hz).

IR [KBr]: 1677, 1645, 1583, 1535, 1462, 1435, 1402, 1263, 1197, 1132 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 714.40764; calculado para C₃₈H₅₂N₉O₅ 714.40914.

Ejemplo 23

N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-([5-formilamino]-2-metil-3-tienil)-carbonil]amino]-1-isopentil-1H-pirrol-2-carboxamida

(i) Etil 2-metil-4,5-dihidro-3-tiofenocarboxilato

[0171] Se empleó un procedimiento estándar (ver Pallab Chatterjee, Patrick J. Murphy, Rosanna Pepe y Michael Shaw J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 17, 2403-2406 (1994)) para dar el producto como aceite incoloro (96% de rendimiento).

(ii) Etil 2-metil-3-tiofenocarboxylate

[0172] Se empleó un procedimiento estándar (ver Pallab Chatterjee, Patrick J. Murphy, Rosanna Pepe y Michael Shaw J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 17, 2403-2406 (1994)) para dar el producto como aceite incoloro (82% de rendimiento).

(iii) 2-Metil-3-ácido tiofenocarboxílico

[0173] Se disolvió etil 2-metil-3-tiofenocarboxilato (3.42g, 20.09 mmol; ver paso (ii) arriba) en etanol (5 mL) a lo que se añadió una solución de hidróxido de sodio (3.2145 mg, 80.362 mmol) en agua (10 mL). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h. El volumen se redujo a la mitad bajo presión reducida a 40°C y el residuo se enfrió con agua helada. Se añadió HCl diluido por goteo con agitación hasta pH 2. La sustancia sólida blanca se filtró, se lavó con agua y secó bajo presión reducida a 50°C para dar la sustancia requerida (2.1850 mg, 77% de rendimiento), p.f. 115-117°C, lit. p.f. 116-117°C (ver D.W. Knight, Y.P. Nott J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 791-794 (1983)).

(iv) 2-Metil-5-nitro-3-ácido tiofenocarboxílico

[0174] Una mezcla de ácido nítrico concentrado (10 mL, sp.gr. 1.42) y ácido sulfúrico concentrado (6 mL) se agitó mecánicamente en un matraz de base redondeada y se enfrió a (-10°C) en un baño de hielo seco-metanol. La temperatura se mantuvo por debajo (-5°C) mientras se añadió 2-metil-3-tiofenoácido carboxílico (996 mg, 7.006 mmol; ver paso (iii) arriba) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 min. y entonces se vertió sobre el agua helada. La sustancia sólida que se precipitó se filtró, lavó con agua y secó para dar sólido marrón claro (883 mg; 67% rendimiento), p.f. 177-180°C.

NMR [DMSO-d₆]: 13.35(1H, br); 8.11(1H, s); 2.76(3H, s).

IR [KBr]: 1706, 1543, 1514, 1457, 1335, 1257 cm⁻¹.

HREIMS: Obtenido 186.99431; calculado para C₆H₅NO₄S 186.99393.

(v) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-isopentil-4-{{(2-metil-5-nitro-3-tienil)carbonil}amino}-1H-pirrol-2-carboxamida

[0175] Se disolvió N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-isopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (204mg, 0.463mmol; ver Ejemplo 10, paso (i) arriba) en metanol (25 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se añadió Pd/C-10% (121 mg) en porciones bajo N₂ con agitación. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 5h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó entonces bajo presión reducida. Se disolvió 2-Metil-5-nitro-3-ácido tiofenocarboxílico (87 mg, 0.463 mmol; ver paso (iv) arriba) en cloruro de tionilo (2mL) luego se calentó hasta reflujo durante 5 h. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida para dar el cloruro ácido, el cual se disolvió en DCM (5 mL). La amina se disolvió en DCM (5 mL) a lo que se añadió N-metil morfolina (0.1 mL) seguido del cloruro ácido, el cual se añadió con agitación por goteo a temperatura ambiente. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó la sustancia volátil bajo presión reducida y se purificó entonces el producto bruto por cromatografía de columna utilizando 2.5/2.5/0.6 mL acetato de etilo/metanol/TEA RF=0.5. El producto se obtuvo como sustancia amarilla amorfa (237 mg, 90% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR[DMSO-d₆]: 10.37(1H, s); 9.94(1H, s); 8.58(1H, s); 8.12(1H, t, J=5.6Hz); 7.35(1H, d, J=1.7Hz); 7.18(1H, d, J=1.7Hz); 7.14(1H, d, J=1.7Hz); 7.01(1H, d, J=1.7Hz); 6.86(1H, d, J=1.7Hz); 4.34(1H, t, J=6.9Hz); 3.80(3H, s); 3.22(2H, q, J=6.5Hz); 2.77(3H, s); 2.64(2H, m); 2.44(6H, s); 1.73(2H, quinteto, J=6.7Hz); 1.59-1.45(3H, m); 0.90(6H, d, J=6.4Hz).

IR [KBr]: 1675, 1650, 1583, 1537, 1465, 1437, 1403, 1263, 1202, 1133 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 572.26551; calculado para C₂₇H₃₇N₇O₅S 572.26580.

(vi) N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-{{[5-(formilamino)-2-metil-3-tienil]carbonil}amino}-1-isopentil-1H-pirrol-2-carboxamida

[0176] Se disolvió N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-isopentil-4-{{(2-metil-5-nitro-3-tienil)carbonil}amino}-1H-pirrol-2-carboxamida (110 mg, 0.193 mmol; ver paso (v) arriba) en etanol (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió Pd/C-10% (120 mg) bajo N₂ con agitación y la mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 3 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas luego se añadió formato de etilo (20 mL) a la solución etanólica. Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 3 días. La sustancia volátil luego se eliminó bajo presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC. El producto se obtuvo como sustancia sólida sin punto definido de fusión (23 mg, 17.4% de rendimiento).

NMR [DMSO-d₆]: 11.32(1H, s); 9.94(1H, s); 9.88(1H, s); 9.24(1H, br, TFA); 8.29(1H, s); 8.14(1H, t, J=5.9Hz); 7.29(1H, d, J=1.7Hz); 6.95(1H, s); 6.93(1H, d, J=1.7Hz); 4.32(1H, t, J=7.0Hz); 3.81(3H, s); 3.25(2H, q, J=5.1Hz); 3.06(2H, m); 2.79(6H, d, J=3.5Hz); 2.5(3H, s); 1.83(2H, quinteto, J=6.7Hz); 1.57-1.49(3H, m); 0.90(6H, d, J=6.4Hz).

IR [KBr]: 1671, 1651, 1582, 1537, 1464, 1403, 1200, 1179, 1132 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 570.28565; calculado para C₂₈H₄₀N₇O₄S 570.28625.

Ejemplo de Referencia 24

N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol3il]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-5-isopropil-2-[(3-metoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4carboxamida

(i) Metil 5-isopropil-2-[(3-metoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato

[0177] Se disolvió metil 2-amino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxilato (383 mg, 1.913 mmol; ver Ejemplo 3, paso (i) arriba) en DCM (10 mL) con agitación a temperatura ambiente. Se añadió N-metil morfolina (0.3mL) seguido de 3-metoxibenzoil cloruro (326 mg, 1.913 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 10 min. y entonces se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía de columna utilizando gel de sílicio y 1:2

acetato de etilo/ éter de petróleo. Se recogieron fracciones conteniendo la sustancia requerida (RF=0.4) y se eliminaron los disolventes bajo presión reducida para dar el producto como sustancia blanca sólida (530 mg, 83% de rendimiento), p.f. 60-63°C.

5 NMR [CDCl₃]: 9.89(1H, s); 7.45-7.38(3H, m); 7.16-7.13(1H, m); 4.16(1H, hepteto, J=6.8Hz); 3.86(3H, s); 3.85(3H, s); 1.40(6H, d, J=6.8Hz).

IR [KBr]: 2958, 1720, 1669, 1547, 1463, 1298, 1208, 1045, 822, 743 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 335.10620; calculado para C₁₆H₁₉N₂O₄S 335.10655.

(ii) 5-Isopropil-2-[(3-metoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico

10 **[0178]** Se disolvió metil 5-isopropil-2-[(3-metoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato (330 mg, 0.998 mmol; ver paso (i) arriba) en KOH etanólico (561 mg, en 10 mL etanol; 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 h, y entonces se enfrió a 0°C. HCl (conc.) se añadió por goteo con agitación a 0°C y el sólido resultante se filtró, lavó con agua y secó bajo presión reducida a 45°C durante la noche. El producto se obtuvo como sustancia sólida blanca (290 mg, 91% de rendimiento), p.f. >230°C [sublimación].

15 NMR [DMSO-d₆]: 7.69(2H, m); 7.44(1H, t, J=3.9Hz); 7.19(1H, m); 4.06(1H, hepteto, J=6.8Hz); 3.84(3H, s); 1.31(6H, d, J=6.8Hz).

IR [KBr]: 2963, 1672, 1555, 1463, 1306, 1221, 1043, 936, 820, 736 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 321.09056; calculado para C₁₅H₁₇N₂O₄S 321.09090.

(iii) N-[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino} carbonil) -1-metil-1H-pirrol-3-il]-5-isopropil-2-[(3-metoxibenzoil) amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida

20 **[0179]** Se suspendió N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1H pirrol-2-carboxamida (113 mg, 0.300 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239, (2000)) en metanol (25 mL) a 0°C con agitación bajo N₂. Se añadió Pd/C-10% (61mg) con agitación bajo N₂ y entonces se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 3 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente entonces se eliminó bajo presión reducida para dar la amina, lo que se usó en la reacción de acoplamiento sin más purificación. Se disolvió 5-Isopropil-2-[(3-metoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (96 mg, 3.00 mmol; ver paso (ii) arriba) en cloruro de tionilo (2 mL) entonces se calentó bajo reflujo durante 3 h. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida y el cloruro ácido así formado se disolvió en DCM (5 mL). Se disolvió la amina en DCM (5 mL), a lo que se añadió N-metil morfolina (0.2 mL). Se añadió la solución de cloruro ácido por goteo a temperatura ambiente con agitación y entonces la agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. La sustancia volátil se eliminó bajo presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC. Se recogieron fracciones conteniendo la sustancia requerida y liofilizaron para dar el producto como sólido amarillo pálido (73 mg, 32% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

35 NMR [DMSO-d₆]: 12.63(1H, s); 9.88(1H, s); 9.55(1H, s); 9.29(1H, br); 8.14(1H, t, 5.8Hz); 7.69(1H, s); 7.67(1H, s); 7.48(1H, t, J=5.9Hz); 7.26(1H, d, 1.7Hz); 7.23(1H, m); 7.18(1H, d, J=1.7Hz); 7.13(1H, d, J=1.7Hz); 6.94(1H, d, 1.7Hz); 4.19(1H, hepteto, J=6.8Hz); 3.86(6H, s); 3.82(3H, s); 3.24(2H, q, J=6.7Hz); 3.07(2H, m); 2.79(6H, d, J=3.8Hz); 1.86(2H, quinteto, J=6.7Hz); 1.33(6H, d, J=6.8Hz).

IR [KBr]: 1660, 1547, 1466, 1436, 1403, 1286, 1199, 1137, 1043 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido: 649.29379; calculado para C₃₂H₄₁N₈O₅S 649.29206.

Ejemplo 25

40 N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-({[5-({[9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil] carbonil]amino}-2-metil-3-tienil)carbonil]amino)-1-isopentil-1H-pirrol-2-carboxamida

45 **[0180]** Se disolvió N-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-isopentil-4-({[2-metil-5-nitro-3-tienil]carbonil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida (127mg, 0.223 mmol; ver Ejemplo 23, paso (v) arriba) en metanol (25mL) a 0°C bajo N₂ con agitación. Se añadió Pd/C-10% (114 mg) y se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 3.5 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar la amina, lo que se usó en la posterior mezcla de reacción de acoplamiento. Se disolvió 9,10-Dioxo-9,10-dihidro-2-ácido antracenocarboxílico (Aldrich) (56 mg, 0.223 mmol) en DMF (1 mL, seco), a lo que se añadió HBTU (127 mg, 0.335 mmol) y N-metil morfolina (0.2 mL, seco) con agitación bajo N₂. La amina se disolvió en DMF (1mL, seco) y se añadió por goteo a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con una mezcla hecha con acetato de etilo/metanol 9:1 (50 mL), tras lo que se extrajo el agua. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por HPLC para dar la sustancia pura como sólido marrón sin punto definido de fusión (33 mg, 19% de rendimiento).

NMR [DMSO- d_6]: 21.04(1H, s); 10.04(1H, s); 9.91(1H, s); 9.23(1H, br, TFA); 8.83(1H, d, $J=1.7$ Hz); 8.50(1H, dd, $J=1.8$ Hz & $J=8.1$ Hz); 8.42(1H, d, $J=8.1$ Hz); 8.29-8.25(2H, m); 8.15(1H, t, $J=5.9$ Hz); 8.00-7.97(2H, m); 7.33(1H, d, $J=1.7$ Hz); 7.21(1H, s); 7.17(1H, d, $J=1.7$ Hz); 7.02(1H, d, $J=1.7$ Hz); 6.94(1H, d, $J=1.7$ Hz); 4.33(2H, t, $J=7.1$ Hz); 3.82(3H, s); 3.24(2H, q, $J=5.1$ Hz); 3.08(2H, m); 2.79(6H, d, $J=3.5$ Hz); 2.59(3H, s); 1.84(2H, quinteto, $J=6.7$ Hz); 1.60-1.50(3H, m); 0.91(6H, d, $J=6.4$ Hz).

IR [KBr]: 1674, 1653, 1585, 1539, 1464, 1404, 1487, 1200, 1177, 1135 cm^{-1} .

HRFABMS: Obtenido: 776.32284; calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$ 776.32303.

Ejemplo 26

N-[1-(Ciclopropilmetil)-5-({[5-(dimetilamino)propil]amino}-carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

(i) Etil 1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxilato

[0181] Se disolvió Etil 4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxilato (1.042 g, 5.626 mmol; ver Ejemplo 1, paso (i) arriba) en DMF (20 mL, seco) a lo que se añadió potasio metal (0.435 g, 11.124 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C con agitación y se dejó a esta temperatura durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 50-60°C luego se añadió (clorometil) ciclopropano (1.000 g, 11.044 mmol) [adquirido de Aldrich] y KI (1.349 g, 8.127 mmol) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo con agitación a 80°C durante 5 h, después de ese tiempo se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). Se recogieron los extractos orgánicos combinados y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto obtenido (conteniendo algo de DMF) se purificó por cromatografía flash utilizando gel de silicio y 1/10 acetato de etilo/*n*-hexano. El producto se obtuvo como sólido blanco microcristalino [RF=0.2] (1.070 g, 80% rendimiento), p.f. 65-66°C.

NMR[DMSO- d_6]: 8.34(1H, d, $J=1.3$ Hz); 7.35(1H, d, $J=1.3$ Hz); 4.30-4.24(2H, q, $J=7.1$ Hz); 4.21(2H, d, $J=7.2$ Hz); 1.34-1.23 (2H; t, $J=7.1$ Hz & 1H, m); 0.53-0.45(2H, m); 0.42-0.38(2H, m).

IR [KBr]: 3142, 2996, 2921, 1704, 1502, 1310, 1270, 1225, 1184, 1091 cm^{-1} .

HREIMS: Obtenido 238.09585; calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ 238.09536.

(ii) 1-(Ciclopropilmetil)-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico

[0182] Se disolvió etil 1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxilato (482 mg, 2.023 mmol; ver paso (i) arriba) en etanol (4 mL) a lo que se añadió una solución de NaOH (393 mg, 9.825 mmol) en agua (10 mL). Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2 h luego se enfrió a 0°C. Se añadió HCl conc. por goteo con agitación hasta que la solución alcanzó pH 2. La sustancia blanca sólida, precipitada se filtró, lavó con agua y secó bajo presión reducida a 60°C durante la noche. El producto se obtuvo como sustancia blanca sólida (382 mg, 90% de rendimiento), p.f. 215-217°C.

NMR [DMSO- d_6]: 13.14(1H, br); 8.29(1H, d, $J=2.4$ Hz); 7.29(1H, d, $J=2.1$ Hz); 4.20(2H, d, $J=2.2$ Hz); 1.34-1.27(1H, m); 0.52-0.38(4H, m).

IR [KBr]: 3115, 3005, 2922, 2854, 1680, 1540, 1517, 1481, 1420, 1314 cm^{-1} .

HREIMS: Obtenido 210.06469; calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ 210.06406.

(iii) 1-(Ciclopropilmetil)-*N*-[5-({[3-dimetilamino]propil]amino}-carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida

[0183] Se disolvió *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (100 mg, 0.393 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10%- (75 mg) con agitación a 0°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La amina así formada se disolvió en DMF (2 mL, seco) a lo que se añadió 1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico (83 mg, 0.393 mmol; ver paso (ii) arriba), HBTU (298 mg, 0.786 mmol), NMM (200 μL , seco) con agitación a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 48 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 mL) y se extrajo con NaHCO_3 (25 mL, saturado). La capa de agua se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 mL). Se secó el extracto combinado orgánico sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto bruto como aceite amarillo pálido. La purificación por cromatografía de columna flash sobre gel de silicio utilizando 1/2/0.1 metanol/acetato de etilo/TEA dio el producto requerido como sustancia amarilla vítrea [RF=0.5] (130 mg, 80% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR [DMSO- d_6]: 10.26(1H, s); 8.24(1H, d, $J=1.9$ Hz); 8.10(1H, t, $J=5.6$ Hz); 7.57(1H, d, $J=1.9$ Hz); 7.21(1H, d, $J=1.9$ Hz); 6.83(1H, d, $J=1.9$ Hz); 4.27(2H, d, $J=7.2$ Hz); 3.81(3H, s); 3.21-3.16(2H, q, $J=6.9$ Hz); 2.28(2H, t, $J=7.1$ Hz);

2.17(6H, s); 1.65-1.59(2H, quinteto, J=7.1Hz); 1.34-1.29(1H, m); 0.51-0.38(4H, m).

IR [KBr]: 3283, 3126, 2944, 1642, 1573, 1532, 1504, 1463, 1427, 1389, 1309, 1233 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 417.22460; calculado para C₂₀H₂₉N₆O₄ 417.22503.

5 (iv) N-[1-(Ciclopropilmetil)-5-({[5-({[3-dimetilamino]propil]amino}-carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

10 [0184] Se disolvió 1-(ciclopropilmetil)-N-[5-({[3-dimetilamino]propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (120 mg, 0.288 mmol; ver paso (iii) arriba) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (97 mg) con agitación a 0°C bajo N₂. Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para dar la amina, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación. La amina así formada se disolvió en DMF (2 mL, seco) a lo que se añadieron 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (57 mg, 0.288 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)), HBTU (218 mg, 0.576 mmol), y NMM (200 µL, seco) con agitación a temperatura ambiente. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se extrajo con NaHCO₃ (25 mL, sat.). Se extrajo de nuevo la capa de agua con acetato de etilo (50 mL). Se secó el extracto orgánico combinado sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía de columna utilizando gel de sílicio y 1/2/0.1 metanol/acetato de etilo/TEA. Se recogieron fracciones conteniendo el producto puro [RF=0.4] y se eliminaron los disolventes bajo presión reducida a 50°C para dar el producto requerido como sólido vítreo amarillo (110 mg, 71% rendimiento) sin punto definido de fusión.

20 NMR [DMSO- d₆]: 10.27(1H, s); 9.94(1H, s); 8.18(1H, d, J=1.7Hz); 8.06(1H, t, J=5.2Hz); 7.59(1H, d, J=1.9Hz); 7.36(1H, d, 1.9Hz); 7.18(1H, d, J=1.9Hz); 7.02(1H, d, J=1.9Hz); 6.83(1H, d, J=1.9Hz); 4.19(2H, d, J=7.0Hz); 3.97(3H, s); 3.80(3H, s); 3.21-3.16(2H, q, J=6.9Hz); 2.26(2H, t, J=7.1Hz); 2.15(6H, s); 1.65-1.58(2H, quinteto, J=7.1Hz); 1.26-1.13(1H, m); 0.47-0.42(2H, m); 0.33-0.31(2H, m).

IR [KBr]: 3286, 3126, 2938, 1646, 1580, 1531, 1462, 1439, 1400, 1309, 1248 cm⁻¹.

25 HRFABMS: Obtenido 539.27295; calculado para C₂₆H₃₅N₈O₅ 539.27304.

(v) N-[1-(Ciclopropilmetil)-5-({[5-({[3-dimetilamino]propil]amino}-carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

30 [0185] Se disolvió N-[1-(Ciclopropilmetil)-5-({[5-({[3-dimetilamino]propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (100mg, 0.186 mmol; ver paso (iv) arriba) en etanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (78 mg) con agitación a 0°C bajo N₂. Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas. Se añadió formato de etilo a la solución etanólica de la amina y se calentó bajo reflujo la mezcla de reacción durante 48 h. Se eliminaron el etanol y el exceso de formato de etilo bajo presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC. El producto se obtuvo como sólido amarillo pálido (52 mg, 42% de rendimiento) tras la liofilización sin punto definido de fusión.

35 NMR [DMSO- d₆]: 10.04(1H, s); 9.91(1H, s); 9.90(1H, s); 9.28(1H, br, TFA); 8.16- 8.13 (2H, t&d); 7.31(1H, d, J=1.7Hz); 7.19(1H, d, J=1.7Hz); 7.16(1H, d, J=1.7Hz); 7.05(1H, d, J=1.7Hz); 6.95(1H, d, 1.7H); 6.93(1H, d, J=1.7Hz); 4.18(2H, d, J=7.0Hz); 3.85(3H, s); 3.81(3H, s); 3.26-3.22(2H, q, J=6.3Hz); 3.07(2H, m); 2.79(2H, d, J=4.3Hz); 1.87-1.82(2H, quinteto, J=6.6Hz); 1.23(1H, m); 0.47-0.42(2H, m); 0.33-0.29(2H, m).

40 IR[KBr]: 3410, 3294, 1674, 1649, 1582, 1533, 1464, 1438, 1403, 1201, 1132 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 537.29360; calculado para C₂₇H₃₇N₈O₄ 537.29378.

Ejemplo 27

1-Ciclopentil-N-[5-({[5-dimetilamino]propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-({[4-(formilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-carbonil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida

45 (i) Etil 1-ciclopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato

50 [0186] Se disolvió etil 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato (1.006 g, 5.432 mmol; ver Ejemplo 1, paso (i) arriba) en DMF (20 mL, seco) a lo que se añadió potasio metal (0.492 g, 12.582 mmol) entonces se calentó a 80°C y luego se dejó a esa temperatura durante 1 h con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción a 50-60°C tras lo que se añadió bromociclopentano (1 mL, 1.390 g, 9.326 mmol) seguido de KI (1.548 g, 9.326 mmol). Se calentó de nuevo la mezcla de reacción con agitación durante 5 h a 80°C, tras dicho tiempo se dejó a temperatura ambiente bajo N₂, durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera bajo N₂, a temperatura ambiente, y luego se extrajo con acetato de etilo (3X100 mL). Se secó el extracto orgánico combinado sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto bruto (conteniendo algo de DMF). Se purificó el producto utilizando cromatografía

de columna [gel de silicio, 1/10 acetato de etilo/n-hexano (RF=0.24)]. Se recogieron fracciones conteniendo la sustancia pura y el disolvente se eliminó para dar aceite amarillo pálido (440 mg, 32% de rendimiento).

NMR [CDCl₃]: 7.77(1H, d, J=2.0Hz); 7.45(1H, d, J=2.0Hz); 5.57-5.50(1H, quinteto, J=6.6Hz); 4.33(2H, q, J=7.1Hz); 2.30-2.24(2H, m); 1.98-1.75(6H, m); 1.37(3H, t, J=7.1Hz).

5 IR [KBr]: 2965, 2875, 1717, 1534, 1508, 1426, 1335, 1294, 1222, 1187, 1084 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 253.11824; calculado para C₁₂H₁₇N₂O₄ 253.11883.

(ii) 1-Ciclopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico

10 **[0187]** Se disolvió etil 1-ciclopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato (430 mg, 1.706 mmol; ver paso (i) arriba) en etanol (4 mL) a lo que se añadió una solución de NaOH (408 mg, 10.20 mmol) en agua (10 mL). Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2 h, y entonces se enfrió a 0°C. Se añadió ácido clorhídrico (conc.) por goteo con agitación hasta pH 2. El sólido se filtró, lavó con agua y secó a 45°C durante 48 h para dar sustancia sólida blanca (340 mg, 89% de rendimiento).

Pf 195-198°C.

15 NMR [DMSO- d₆]: 13.13(1H, br); 8.27(1H, d, J=2.0Hz); 7.29(1H, d, J=2.0Hz); 5.45(1H, quinteto, J=7.1Hz); 2.16-2.07(2H, m); 1.88-1.78(4H, m); 1.65-1.61(2H, m).

IR [KBr]: 3152, 2964, 2880, 1683, 1508, 1430, 1331, 1292, 1078, 911 cm⁻¹.

HREIMS: Obtenido 224.07926; calculado para C₁₀H₁₂N₂O₄ 224.07971.

(iii) 1-Ciclopentil-N-[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil- 1H-pirrol- 3-il]-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

20 **[0188]** Se disolvió N-[3-(Dimetilamino)propil]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (100 mg, 0.393 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (90 mg) con agitación a 0°C bajo N₂. Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La amina así formada se disolvió en DMF (2 mL, seca) a lo que se añadió 1-(ciclopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (88 mg, 0.393 mmol; ver paso (ii) arriba) seguido de HBTU (298 mg, 0.786 mmol) y NMM (200 µL, seco) con agitación a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 mL) y se extrajo con NaHCO₃(sat.) (25 mL). Se extrajo la capa de agua de nuevo con acetato de etilo (50 mL). Se secó el extracto combinado orgánico sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto bruto el cual se purificó por cromatografía de columna utilizando gel de silicio y 1/2/0.1 metanol/acetato de etilo/TEA. El producto se obtuvo como aceite amarillo RF=0.45 (157 mg, 93% de rendimiento).

30 NMR [DMSO- d₆]: 10.27(1H, s); 8.24(1H, d, J=1.7Hz); 8.11(1H, t, J=5.2Hz); 7.47(1H, s); 7.20(1H, d, J=1.7Hz); 6.83(1H, d, J=1.7Hz); 5.48(1H, quinteto, J=7.4Hz); 3.80(3H, s); 3.18(2H, q, J=6.6Hz); 2.66(2H, m); 2.30(2H, t, J=7.1Hz); 2.14(6H, s); 2.12(2H, m); 1.82(4H, m); 1.62(2H, quinteto, J=7.1Hz).

IR [KBr]: 1644, 1575, 1534, 1504, 1437, 1401, 1313, 1287, 748 cm⁻¹.

HRFABMS: Obtenido 431.24204; calculado para C₂₁H₃₁N₆O₄ 431.24068.

35 (iv) 1-Ciclopentil-N-[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-{{(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil}-amino}-1H-pirrol-2-carboxamida

40 **[0189]** Se disolvió 1-ciclopentil-N-[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)- 1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (157 mg, 0.365 mmol; ver paso (iii) arriba) en metanol (25 mL) con agitación a 0°C bajo N₂, a lo que se añadió Pd/C-10% (80 mg). Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La amina así formada se disolvió en DMF (2 mL, seca) a lo que se añadió 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (62 mg, 0.365 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)), HBTU (277 mg, 0.730 mmol) y NMM (200 µL, seco) con agitación a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 mL) y se extrajo con NaHCO₃(sat.) (25 mL). Se extrajo la capa de agua de nuevo con acetato de etilo (50 mL). Se secó el extracto orgánico combinado sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía de columna utilizando gel de silicio y 1/2/0.1 metanol/acetato de etilo/TEA, RF=0.40. El producto se obtuvo como sustancia sólida vítrea sin punto definido de fusión (110 mg, 55% de rendimiento).

50 NMR [DMSO-d₆]: 10.28(1H, s); 9.96(1H, s); 8.18(1H, d, J=1.8Hz); 8.07(1H, t, J=5.2Hz); 7.58(1H, d, J=1.8Hz); 7.41(1H, d, J=1.8Hz); 7.18(1H, d, J=1.8Hz); 6.93(1H, d, J=1.8Hz); 6.85(1H, d, J=1.8Hz); 5.53(1H, quinteto, J=7.3Hz); 3.97(3H, s); 3.80(3H, s); 3.20(2H, m); 2.83(2H, m); 2.42(2H, t, J=7.2Hz); 2.27(6H, s); 2.09(2H, m); 1.79-1.64(6H, m).

IR [KBr]: 1642, 1584, 1529, 1505, 1403, 1309 cm^{-1} .

HRFABMS: Obtenido 553.28890; calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_5$ 553.28869.

(v) 1-Ciclopentil-N-[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-pirrol-3-il]-4-({[4-(formilamino-1-metil-1H-pirrol-2-il)-carbonil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida

- 5 **[0190]** Se disolvió 1-ciclopentil-N-[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-({[1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il]carbonil]-amino)-1H-pirrol-2-carboxamida (100 mg, 0.181 mmol; ver paso (iv) arriba) en etanol (20 mL) con agitación a 0°C bajo N_2 , a lo que se añadió Pd/C-10% (92 mg). Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 3 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y se añadió formato de etilo (25 mL) a la solución etanólica. Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 24 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto bruto, lo que se purificó por HPLC. Se recogieron fracciones conteniendo la sustancia requerida y se liofilizaron para dar el producto como sólido amarillo pálido (21 mg, 18% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

15 NMR [DMSO- d_6]: 10.06(1H, s); 9.95(1H, s); 9.91(1H, s); 9.21(1H, br, TFA); 8.14(1H, t, J=6.0Hz); 8.13(1H, d, J=1.7Hz); 7.36(1H, d, J=1.7Hz); 7.19(1H, d, J=1.7Hz); 7.17(1H, d, J=1.7Hz); 6.97(1H, d, J=1.7Hz); 6.95(1H, d, J=1.7Hz); 6.92(1H, d, J=1.7Hz); 5.52(1H, quinteto, J=7.5Hz); 3.84(3H, s); 3.81(3H, s); 3.24(2H, m); 3.06(2H, m); 2.79(6H, d, J=3.3Hz); 2.08(2H, m); 1.83(4H, m); 1.64(4H, m).

IR [KBr]: 1674, 1647, 1582, 1536, 1463, 1440, 1406, 1201, 1131 cm^{-1} .

HRFABMS: Obtenido 551.30950; calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_4$ 551.30943.

Ejemplo 28

- 20 N^2, N^7 -bis[5-({[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbono)-5-isopropil-1,3-tiazol-2-il]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-9,10-dihidro-2,7fenantrendicarboxamida

25 **[0191]** Se suspendió *N*-[3-(dimetilamino)propil]-5-isopropil-2-({[1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxamida (170 mg, 0.402 mmol; ver Ejemplo 3, paso (iv) arriba) en metanol (25 mL) con agitación a 0°C bajo N_2 , a lo que se añadió Pd/C-10% (104 mg). Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 6 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La amina así formada se disolvió en DMF (2 mL, seco), a lo que se añadieron 9,10-dihidro-2,7-ácido fenantrendicarboxílico (54 mg, 0.201 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)), HBTU (610 mg, 1.608 mmol) y NMM (200 μL , seca) con agitación a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo conteniendo 5% de metanol y $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto bruto, el cual se purificó por HPLC. Se recogieron las fracciones conteniendo la sustancia requerida y se liofilizaron para dar sólido amarillo pálido sin punto definido de fusión (46.3 mg, 19% de rendimiento).

35 NMR [DMSO- d_6]: 12.11(2H, s); 10.46(2H, s); 9.26(2H, br, TFA); 8.07-7.91(6H, m); 7.53(2H, s); 7.46(2H, s); 4.20(2H, quinteto, J=6.9Hz); 3.92(6H, s); 3.33(4H, m); 3.07(4H, m); 2.97(2H, s); 2.96(2H, s); 2.80(12H, d, J=4.1Hz); 1.87(4H, quinteto, J=7.7Hz); 1.27(12H, d, J=6.9Hz).

IR [KBr]: 1660, 1548, 1468, 1284, 1199, 1132, 832, 800, 721 cm^{-1} .

LRESMS: Obtenido $\text{M}+\text{H}=1017.4$; $[\text{M}+2]/2=509.5$; calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{N}_{12}\text{O}_6\text{S}_2$ $\text{M}+\text{H}=1017.4$; $[\text{M}+2\text{H}]/2=509.3$.

Ejemplo 29

- 40 4-(Formilamino)-N-[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

(i) 1-Isopentil-N-[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

45 **[0192]** Se disolvió 1-Metil-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (209 mg, 0.676 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (182 mg) con agitación a 0°C bajo N_2 . Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar la amina, lo cual se usó sin más purificación. Se disolvió 1-Isopentil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (153 mg, 0.676 mmol; preparado según el procedimiento escrito en Soviet Journal of Bioorganic Chemistry (Traducción al Inglés) 4, 780-790 (1978)) en 4 mL de cloruro de tionilo y se calentó bajo reflujo durante 3 h. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión a 50°C y se disolvió el cloruro ácido en DCM (5 mL). Se disolvió la amina en DCM (10 mL) a lo que se añadió NMM (200 μL) seguido del cloruro ácido con agitación a temperatura ambiente. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió KOH 10% (5 mL) y se extrajo la mezcla. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por

cromatografía de columna utilizando gel de silicio y 1/2/0.1 metanol/acetato de etilo/TEA. El producto se obtuvo como sustancia amarilla vítrea (RF=0.45), (278 mg, 84% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR [DMSO- d_6]: 10.21(1H, s); 8.23(1H, d, J=1.8Hz); 8.05(1H, t, J=5.4Hz); 7.54(1H, d, J=1.8Hz); 7.18(1H, d, J=1.8Hz); 6.82(1H, d, J=1.8Hz); 4.43(2H, t, J=7.4Hz); 3.81(3H, s); 3.21-3.16(2H, q, J=6.6Hz); 2.32-2.28(10H, m); 2.15(3H, s); 1.66-1.59(4H, quinteto, J=6.7Hz); 1.55-1.47(1H, m); 0.90(6H, d, J=6.5Hz).

IR [KBr]: 2951, 2805, 1642, 1575, 1532, 1506, 1437, 1312 cm^{-1} .

HRFABMS: Obtenido 488.29707; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ 488.29853.

(ii) *N*-[1-Isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida

[0193] Se disolvió 1-Isopentil-*N*-[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (140 mg, 0.287 mmol; ver paso (i) arriba) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (100 mg) con agitación a 0°C bajo N_2 . Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 3 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se disolvió 1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico (49 mg, 0.287 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en cloruro de tionilo (4 mL) y se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 3 h. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida para dar el cloruro ácido, que se disolvió en DCM (5 mL). Se disolvió la amina en DCM (10 mL) a lo que se añadió NMM (0.1 mL) con agitación a temperatura ambiente seguido de la solución de cloruro ácido. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió KOH (5 mL, 10%) y se extrajo la mezcla de reacción, y se recogió la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se usó cromatografía de columna (gel de silicio, 1/2/0.1 metanol/acetato de etilo/TEA) para purificar la sustancia requerida, lo cual se obtuvo como sustancia amarilla vítrea (131 mg, 75% de rendimiento), RF=0.15 sin punto definido de fusión.

NMR [DMSO- d_6]: 10.27(1H, s); 9.90(1H, s); 8.18(1H, d, J=1.8Hz); 8.01(1H, t, J=5.6Hz); 7.59(1H, d, J=1.8Hz); 7.31(1H, d, J=1.8Hz); 7.16(1H, d, J=1.8Hz); 6.98(1H, J=1.8Hz); 6.84(1H, d, J=1.8Hz); 4.33(1H, t, J=6.9Hz); 3.96(3H, s); 3.79(3H, s); 3.17(2H, q, J=6.5Hz); 2.32-2.29(10mH, m); 2.16(3H, s); 1.66-1.46(5H, m); 0.89(6H, d, J=6.4Hz).

IR [KBr]: 2949, 2803, 1650, 1588, 1531, 1506, 1399, 1309 cm^{-1} .

HRFABMS: Obtenido 610.34797; calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_9\text{O}_5$ 610.34654.

(iii) 4-(Formilamino)-*N*-1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

[0194] Se disolvió *N*-[1-Isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (120 mg, 0.197 mmol; ver paso (ii) arriba) en etanol (20 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (77 mg) con agitación a 0°C bajo N_2 . Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. Se eliminó el catalizador por tierra de diatomeas y se añadió formato de etilo (20 mL) a la solución etanólica. Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 48 h. Se eliminaron el etanol y el exceso de formato de etilo bajo presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC. El producto se obtuvo como sólido amarillo sin punto definido de fusión (75 mg, 53% de rendimiento) tras liofilización.

NMR[DMSO- d_6]: 10.03(1H, s); 9.89(1H, s); 9.87(1H, s); 8.13(1H, d, J=1.6Hz); 8.09(1H, t, J=5.6Hz); 7.26(1H, d, J=1.6Hz); 7.18(1H, d, J=1.6Hz); 7.14(1H, d, J=1.6Hz); 7.01(1H, d, J=1.6Hz); 6.92(1H, d, J=1.6Hz); 6.91(1H, d, J=1.6Hz); 4.31(2H, t, J=6.9Hz); 3.83(3H, s); 3.81(3H, s); 3.23(2H, q, J=6.5Hz); 3.10-2.72(8H, br & 3H, s); 1.77(2H, s, br); 1.58-1.46(3H, m); 0.90(6H, d, J=6.4Hz).

IR [KBr]: 1675, 1584, 1535, 1403, 1199, 1132 cm^{-1} .

HRFABMS: Obtenido 608.36634; calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_9\text{O}_4$ 608.36728.

Ejemplo 30

4-(Acetilamino)-*N*-[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

(i) 1-isopentil-*N*-[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida

[0195] Se disolvió 1-metil-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (500 mg, 1.688 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en metanol (25 mL) con agitación a 0°C bajo N_2 a lo que se añadió Pd/C-10% (272 mg). Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 4 h. Se eliminó el catalizador por tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La amina así formada se disolvió en DCM (10 mL). Se disolvió 1-Isopentil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico (445 mg, 1.966 mmol; preparado según el procedimiento descrito en

- Soviet Journal of Bioorganic Chemistry (Traducción al Inglés) 4, 780-790 (1978)) en cloruro de tionilo (5 mL) y se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 4 h. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida y se disolvió el cloruro ácido en DCM (10 mL). Se añadió NMM (0.2 mL) a la solución amina seguido de la solución de cloruro ácido con agitación a temperatura ambiente. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche.
- 5 Se eliminó DCM bajo presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna utilizando gel de silicio y 1/2/0.1 metanol/acetato de etilo/TEA. Se recogieron fracciones conteniendo la sustancia pura (RF=0.45) y se eliminaron los disolventes bajo presión reducida para dar sustancia amarilla vítrea, la cual se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se precipitó con n-hexano para dar el producto requerido como polvo amarillo (670 mg, 79% de rendimiento), p.f. 155-158°C.
- 10 NMR[CDCl₃]: 7.64(1H, d, J=1.7Hz); 7.60(1H, s); 7.22(1H, triplete no resuelto); 7.18(1H, d, J=1.7Hz); 7.07(1H, d, J=1.7Hz); 6.66(1H, d, J=1.6Hz); 4.43(2H, t, J=7.5Hz); 3.93(3H, s); 3.77(2H, t, J=4.6Hz); 3.49(2H, q, J=5.6Hz); 2.52(6H, m); 1.80-1.58(5H, m); 0.97(6H, d, J=6.5Hz).
- IR [KBr]: 1647, 1589, 1513, 1399, 1309, 1252, 1114 cm⁻¹.
- HRFABMS: Obtenido 475.26789; calculado para C₂₃H₃₅N₆O₅ 475.26689.
- 15 (ii) N-[1-Isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida
- [0196] Se disolvió 1-Isopentil-N-[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (136 mg, 0.286 mmol; ver paso (i) arriba) en metanol (25 mL) con agitación a 0°C bajo N₂ a lo que se añadió Pd/C-10% (98 mg). Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 2 h. Se eliminó el catalizador por tierra de diatomeas y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. La amina así formada se disolvió en DCM (5 mL). Se disolvió 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (48 mg, 0.282 mmol; ver Tetrahedron 56, 5225-5239 (2000)) en cloruro de tionilo (3 mL) y se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida y el cloruro ácido así formado se disolvió en DCM (5 mL) y entonces se añadió por goteo a la solución amina con agitación a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante la noche. El disolvente se eliminó y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (1/2/0.1 metanol/acetato de etilo/ TEA, RF=0.7). Se recogieron fracciones conteniendo la sustancia requerida y se eliminaron los disolventes bajo presión reducida. Se disolvió la sustancia amarilla vítrea en DCM (25 mL) y se extrajo con KOH (10%, 5 mL). Se recogió la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar sustancia amarilla vítrea (115 mg, 67% rendimiento) sin punto definido de fusión.
- 20
- 25
- 30 NMR [Acetona-d₆]: 9.52(1H, s); 9.26(1H, s); 7.95(1H, d, J=1.7Hz); 7.55(1H, t, no resuelto); 7.38(1H, d, J=1.9Hz); 7.33(1H, d, J=1.9Hz); 7.20(1H, d, J=1.9Hz); 6.91(1H, d, J=1.9Hz); 6.84(1H, d, J=1.9Hz); 4.44(2H, t, J=7.2Hz); 4.08(3H, s); 3.89(3H, s); 3.64(4H, m); 3.37(2H, t, J=6.7Hz); 2.42(6H, m); 1.77-1.56(5H, m); 0.95(6H, d, J=6.5Hz).
- IR [KBr]: 1640, 1588, 1524, 1464, 1399, 1310, 1252, 1114 cm⁻¹.
- HRFABMS: 597.31332; calculado para C₂₉H₄₁N₈O₆ 597.31491.
- 35 (iii) 4-(Acetilamino-N-[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida
- [0197] Se disolvió N-[1-Isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (115 mg, 0.193 mmol; ver paso (ii) arriba) en etanol (20 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (104 mg) con agitación a 0°C bajo N₂. Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y la solución etanólica se dividió en dos volúmenes iguales (por ejemplo 10 mL). Se eliminó el etanol de una de las fracciones bajo presión reducida y se añadió DCM (2 mL) a la amina con agitación. Se añadió NMM (0.1 mL) seguido de cloruro de acetilo (0.01 mL) con agitación a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante la noche. Se eliminaron todas las sustancias volátiles bajo presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC. Se recogieron fracciones conteniendo la sustancia requerida y se liofilizaron para dar sustancia sólida blanca (25.7 mg, 35% rendimiento) como sal de TFA sin punto definido de fusión.
- 40
- 45
- 50 NMR [DMSO-d₆]: 9.87(2H, s); 9.79(1H, s); 9.55(1H, br, TFA); 8.16(1H, t, no resuelto); 7.26(1H, d, J=1.8Hz); 7.15(1H, d, J=1.8Hz); 7.13(1H, d, J=1.8Hz); 7.01(1H, d, J=1.8Hz); 6.94(1H, d, J=1.8Hz); 6.87(1H, d, J=1.8Hz); 4.31(2H, t, J=6.9Hz, isopentil); 4.00(2H, d, J=12.4Hz, morfo); 3.83(3H, s); 3.81(3H, s); 3.64(2H, t, J=12.0Hz, morfo); 3.45(2H, d, J=12.0Hz, morfo); 3.24(2H, q, J=6.2Hz); 3.12-3.06(2H, m, cadena lateral & 2H morfo); 1.97(3H, s); 1.87(2H, m, isopentil); 1.58-1.48 (2H, m, cadena lateral & 1H isopentil); 0.90(6H, d, J=6.4Hz, isopentil).
- IR [KBr]: 2925, 2858, 1655, 1583, 1526, 1465, 1400, 1260, 1200, 1131 cm⁻¹.
- HRFABMS: Obtenido 609.34957; calculado para C₃₁H₄₅N₈O₅ 609.35129.

Ejemplo 31

4-(Formilamino)-N-[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il] amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

[0198] A la segunda mitad de la solución amina (10 mL) (ver Ejemplo 30, paso (iii) arriba), se añadió formato de etilo (10 mL) y se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 48 h. Se eliminaron los disolventes volátiles bajo presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC. Se recogieron fracciones conteniendo la sustancia requerida y se liofilizaron para dar sustancia blanca sólida (22.7 mg, 32% de rendimiento) como sal de TFA sin punto definido de fusión.

NMR[DMSO- d_6]: 10.03(1H, s); 9.89(1H, s); 9.87(1H, s); 9.56(1H, br, TFA); 8.16(1H, t, no resuelto); 8.12(1H, d, J=1.7Hz); 7.26(1H, d, J=1.7Hz); 7.18(1H, d, J=1.7Hz); 7.15(1H, d, J=1.7Hz); 7.02(1H, d, J=1.7Hz); 6.93(1H, d, J=1.7Hz); 6.92(1H, d, J=1.7Hz); 4.31(2H, t, J=7.1Hz); 4.00(2H, d, J=11.8Hz); 3.84(3H, s); 3.81(3H, s); 3.64(2H, t, J=11.9Hz); 3.46(2H, d, J=12.8Hz); 3.26(2H, q, J=6.1Hz); 3.12-3.06(4H, m); 1.87(2H, m); 1.58-1.46(3H, m); 0.90(6H, d, J=6.3Hz).

IR [KBr]: 1682, 1640, 1584, 1529, 1403, 1263, 1202, 1132, 803 cm^{-1} .

HRFABMS: Obtenido 595.33717; calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_5$ 595.33564.

Ejemplo de Referencia 32

N-[5-({[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino} carbonil)-1-isopentil-1H-pirrol-3-il]-4-[(3-metoxibenzoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

[0199] Se disolvió N-[5-({[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2 carboxamida (260 mg, 0.469 mmol; ver Ejemplo 10, paso (ii) arriba) en metanol (25 mL) a lo que se añadió Pd/C-10% (132 mg) con agitación a 0°C bajo N_2 . Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 3 h. El catalizador se eliminó por tierra de diatomeas y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar la amina, que se disolvió en DCM (5 mL). Esta solución se dividió en dos cada una (2.5 mL). Se añadió *m*-Anisoyl cloruro (50 mg, 0.293 mmol) por goteo con agitación a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo conteniendo (0.1%TFA) y se purificó por HPLC. Se recogieron fracciones conteniendo la sustancia requerida y se liofilizaron para dar el producto como sólido rosa claro sin punto definido de fusión (72.3 mg, 40% de rendimiento).

NMR [DMSO- d_6]: 10.29(1H, s); 9.96(1H, s); 9.89(1H, s); 9.27(1H, br, TFA); 8.15(1H, t, J=5.6Hz); 7.53-7.37(3H, m); 7.32(1H, d, J=1.6Hz); 7.29(1H, d, J=1.6Hz); 7.16(1H, d, J=1.6Hz); 7.14-7.10(2H, m); 7.02(1H, d, J=1.6Hz); 6.93(1H, d, J=1.6Hz); 4.32(1H, t, J=6.9Hz); 3.88(3H, s); 3.83(3H, s); 3.82(3H, s); 3.25(2H, q, J=6.2Hz); 3.07(2H, m); 2.79(6H, d, J=4.5Hz); 1.84(2H, quinteto, J=7.3Hz); 1.59-1.47(3H, m); 0.90(6H, d, J=6.3Hz).

IR [KBr]: 1644, 1583, 1533, 1464, 1436, 1402, 1260, 1200, 801, 778 cm^{-1} .

HRFABMS: Obtenido 659.36784; calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_8\text{O}_5$ 659.36694.

Ejemplo 33

N-[5-({[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1H-pirrol-3-il]-4-[(4-metoxifenil)acetil]amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

[0200] La segunda mitad de la amina (ver Ejemplo 32 arriba) se usó en este experimento. Se añadió acetil cloruro (50 mg, 0.270 mmol) a la amina (2.5 mL) en DCM (4-metoxifenil) a temperatura ambiente, por goteo con agitación. La agitación se continuó durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto así formado se purificó por HPLC. Se recogieron las fracciones conteniendo la sustancia requerida y se liofilizaron para dar sustancia sólida blanca (51 mg, 28% de rendimiento) sin punto definido de fusión.

NMR [Acetona- d_6]: 12.15(1H, br); 9.18(1H, s); 9.11(1H, s); 9.05(1H, s); 7.67(1H, t, no resuelto); 7.29-7.24(4H, m); 7.13(1H, d, J=1.7Hz); 6.89-6.85(4H, m); 6.78(1H, d, J=1.7Hz); 4.41(2H, t, J=6.5Hz); 3.90(6H, s); 3.77(3H, s); 3.58(2H, s); 3.45(2H, q, J=6.1Hz); 3.26(2H, t, J=6.1Hz); 2.93(6H, s); 1.69-1.56(3H, m); 0.95(6H, d, J=6.6Hz).

IR [KBr]: 1650, 1588, 1515, 1465, 1402, 1251, 1203, 1133, 826, 779 cm^{-1} .

HRFABMS: Obtenido 673.38492; calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_5$ 673.38259.

Ejemplo 34

[0201] Se encontró que compuestos de los Ejemplos se unen al surco menor del ADN, como se determinó por electroforesis capilar y/o métodos de toma de huellas de ADN descritos antes en el documento.

Ejemplo 35

[0202] Experimentos que prueban la unión de los compuestos al ADN usando métodos n.m.r. son bien conocidos para los entendidos en la materia (ver, por ejemplo: (y) J. Bunkenborg, C. Behrens, J. P. Jacobsen "NMR characterization of the ADN binding properties of a novel Hoechst 33258 analogue peptide building block" *Bioconjugate Chemistry* 13(5), 927-936 (2002); (b) G. Y Morris, K. T. Douglas "Binding of γ porphyrin conjugate of Hoechst 33258 to ADN. II. NMR spectroscopic studies detect multiple binding modes to a 12-mer nonself-complementary duplex ADN" *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids* 20(1-2), 145-156 (2001); y (c) X. G. Han, X. L. Gao "Sequence specific recognition of ligand-AND complexes studied by NMR" *Current Medicinal Chemistry* 8(5) 551-581 (2001)).

[0203] Se encontró que compuestos de los ejemplos se unen al ADN, como determinado por los experimentos en los que los compuestos se mezclaron bajo condiciones estándar con duplex ADN (por ejemplo d(CGACTAGTCG)₂) y la unión se confirmó por cambios observados en los espectros n.m.r. del compuesto y el duplex de ADN, así como por mediciones nOe sobre el complejo formado entre el compuesto y el duplex ADN. Se observaron líneas estrechas y picos cruzados fuertes para el complejo formado entre el compuesto del Ejemplo 3 y d(CGACTAGTCG)₂, que es coherente con el compuesto del Ejemplo 3 uniéndose con alta afinidad.

Ejemplo 36

[0204] Se encontró que compuestos de los ejemplos se unen al ADN, como determinado por mediciones de temperatura de fusión (T_m). Las mediciones T_m son bien conocidas en la materia como un método para investigar la estabilidad de un duplex del ADN (ver V. Y Bloomfield, D. M. Crothers y I. Tinoco "Nucleic Acids: Structures, Properties and Functions" University Science Books, Sausalito, California (2000), y en las páginas particulares 176-180 y 561-564 de ese libro). Si un ligando estabiliza el duplex, se registra un incremento en la T_m . Los compuestos de los Ejemplos demostraron grandes aumentos en T_m para los dúplex del ADN. Por ejemplo, cuando el ADN usado era un duplex de AAATTATATTAT, los compuestos de los Ejemplos 2, 10 y 26 dieron un incremento en el punto de fusión de más de 10°C.

Ejemplo 37

[0205] Se encontró que compuestos de los Ejemplos inhiben el crecimiento de microorganismos, por ejemplo como se indica abajo en las Tablas A a G.

Tabla A

Ejemplo Nº	MIC (μ M) Organismo <i>S. aureus</i>	MIC (μ M) Organismo <i>E. coli</i>
7	4.8	>152.4
17	19.4	>77.7
28	80	>80.3
3	4.7	>152.3
Antibiótico de control de Amoxicilina	0.49	2.0

Tabla B

Ejemplo N ^o	MIC (μ M) Organismo S.faecalis	MIC (μ M) Organismo P.vulgaris
7	9.5	152.4
17	77.7	77.7
28	10.0	>80.3
3	9.5	152.2
Antibiótico de control de Amoxicilina	0.49	8.1

Tabla C

Ejemplo N ^o	MIC (μ M) Organismo : MRSA
7	19.1
17	>77.7
28	10.0
3	38.1
Antibiótico de control de Amoxicilina	16.1

Tabla D

Ejemplo N ^o	MIC (μ M) Organismo Aspergillus niger	MIC (μ M) Organismo Candida albicans
7	38.1	38.1
17	>77.7	>77.7
28	>80.3	>80.3
3	76.1	76.1
Antifúngida de control de Fluconazol	>326.6	81.6

Tabla E

Ejemplo Nº	MIC (μ M) Organismo <i>Klebs. aerogenes</i>	MIC (μ M) Organismo <i>Ent. cloacae</i>
7	38.1	9.5
17	38.9	>77.7
28	>80.3	>80.3
3	76.2	76.2
Control de Amoxicilina	32.3	4.0

Tabla F

Ejemplo Nº	MIC (μ M) Organismo <i>Mycobacterium fortuitum</i>
7	19.0
17	>77.7
28	40.1
3	19.0
Control de estreptomicina	21.5

Tabla G

Ejemplo Nº	MIC (μ M) Organismo: <i>Aspergillus nidulans</i>
7	9.5
17	77.7
28	20.1
3	38.1

(continuación)

Ejemplo Nº	MIC (μ M) Organismo: Aspergillus nidulans
Control de Fluconazol	40.8

Abreviaturas**[0206]**

br = ancho (respecto a NMR)

5 CE = electroforesis capilar

d = doblete (respecto a NMR)

DCM = diclorometano

DMF = *N,N*-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

10 eq. = equivalentes

h = hora(s)

HBTU = *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato

HCl = ácido clorhídrico

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

15 HPLC = cromatografía de líquido de alto rendimiento

HREIMS = espectrometría de masas de ionización de electrones de alta resolución

HRFABMS = espectrometría de masas de alta resolución por bombardeo de átomos rápidos

IR = infra rojos (respecto a la espectroscopia)

LRESMS = espectrometría de masas por electropulverización de baja resolución

20 m = multiplete (respecto a NMR)

Me = metil

min. = minutos(s)

m.p. = punto de fusión

MS = espectrometría de masas

25 $\nu_{\max}$ = número de ondas (respecto a la espectroscopia infraroja)NMM = *N*-metilmorfolina

Pd/C = paladio sobre carbono

q = cuarteto (respecto a NMR)

s = singlete (respecto a NMR)

30 t = triplete (respecto a NMR)

TEA = trietilamina

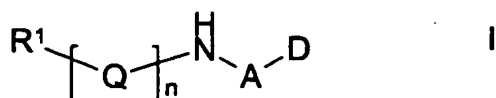
THF = tetrahidrofurano

TFA = ácido trifluoroacético

[0207] Los prefijos *n*-, *s*-, *i*-, *t*- y *terc*- tienen sus significados habituales: normal, secundario, *iso*, y terciario.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



en donde

5 R^1 representa Het^1 , $\text{R}^{1a}\text{C}(\text{O})$ - o $\text{D-A-N(H)-[Q]}_n\text{-C(O)FE-C(O)-}$;

R^{1a} representa H o C_{1-12} alquilo, cuyo último grupo es opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo y arilo, cuyo último grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, halo, ciano, nitro, $\text{N(R}^{3a})\text{R}^{3b}$, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi;

10 A representa, en cada presencia cuando se usa en este documento, alquileo C_{2-6} o $\text{A}^1\text{-C(O)N(H)-A}^2$, en donde A^2 se adjunta al grupo D;

A^1 representa C_{1-4} alquileo;

A^2 representa C_{2-5} alquileo;

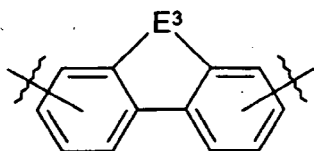
D representa, en cada presencia cuando se usa en este documento, $\text{-N(R}^{2a})\text{R}^{2b}$, $\text{-C(=NR}^{2c})\text{N(R}^{2a})\text{R}^{2e}$ o $\text{-N(R}^{2f})\text{C(=NR}^{2g})\text{N(H)R}^{2h}$,

15 R^{2a} y R^{2b} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo, Het^2 o R^{2a} y R^{2b} juntos representan $(\text{CH}_2)_{3-6}$, cuyo grupo alquileo es opcionalmente interrumpido por NR^4 y/o es opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-4} alquilo

R^4 representa H, C_{1-6} alquilo o Het^3 ;

R^{2c} a R^{2h} independientemente representan H o C_{1-6} alquilo;

E representa $\text{-E}^1\text{-Het}^4$, E^{2a} , $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-3}\text{N(H)C(O)-E}^{2b}\text{-C(O)N(H)(CH}_2\text{)}_{0-3}\text{-}$ o un fragmento estructural de la fórmula



20

en donde E^3 representa $(\text{CH}_2)_{1-2}$, CH=CH , CH=N , $\text{CH}_2\text{-N(R}^a)$, $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C(O)}$, $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}$ o $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{S}$;

R^a representa H o C_{1-6} alquilo;

E^1 representa $(\text{CH}_2)_{0-2}$ o CH=CH ;

E^{2a} y E^{2b} independientemente representan C_{2-4} alquileo, C_{3-6} cicloalquileo, fenileno o naftileno;

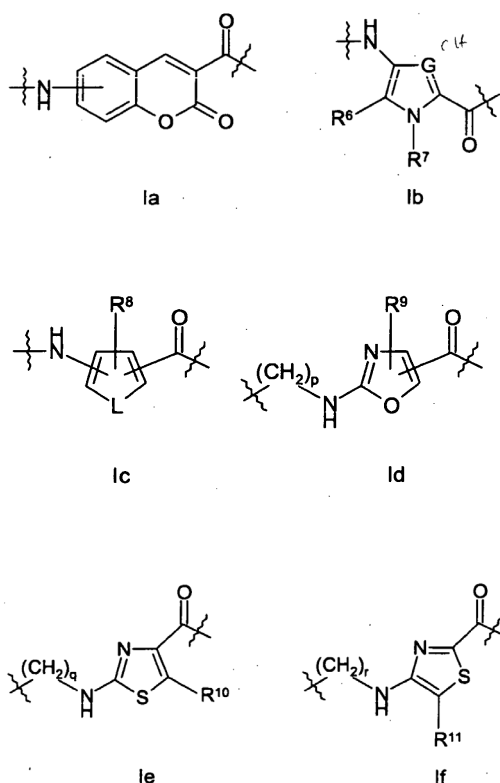
25 Het^1 a Het^4 independientemente representan grupos heterocíclicos de cuatro a doce elementos conteniendo uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, cuyos grupos heterocíclicos son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de =O, OH, halo, ciano, nitro, $\text{N(R}^{3a})\text{R}^{3b}$, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi;

R^{3a} y R^{3b} independientemente representan, en cada presencia cuando se usa en este documento, H o C_{1-4} alquilo, o R^{3a} representa -C(O)R^5 ;

30 R^5 representa H o C_{1-4} alquilo;

n representa, en cada presencia cuando se usa en este documento, 2, 3, 4 o 5;

cada Q individual independientemente representa un fragmento estructural de la fórmula Ia, Ib, Ic, Id, le o If



5

en donde

R^6 representa H o C_{1-6} alquilo;

R^7 representa C_{1-12} alquilo;

10 R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} independientemente representan H o C_{1-2} alquilo;

G representa CH o N;

L representa O o S;

p, q y r independientemente representan 0, 1, 2 o 3; y

15 siempre que el compuesto comprende al menos un fragmento estructural de la fórmula Ib, Ic, Id, Ie o If en el que R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} , respectivamente, representan C_{3-5} alquilo ramificado, cíclico o parcialmente cíclico;

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde aril es fenil o naftil.

3. Un compuesto según la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en donde los grupos alquilo y alcoxi son, donde sea apropiado:

20 (a) cadena recta;

(b) cadena ramificada y/o cíclica; o

(c) parcialmente cíclica/acíclica.

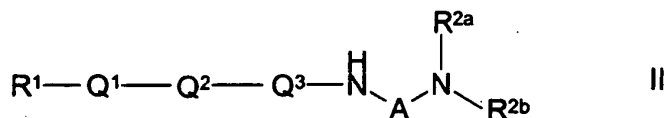
4. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde los grupos alquilo y alcoxi son, donde sea apropiado:

25 (a) saturados o insaturados;

(b) interrumpidos por uno o más átomos de oxígeno y/o azufre; y/o

(c) a menos que sea especificado de otro modo, sustituidos por uno o más átomos de halo.

5. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, el cual es un compuesto de la fórmula II,



en donde

R^1 representa Het^1 , $\text{R}^{1a}\text{C}(\text{O})$ - o $\text{D-A-N}(\text{H})\text{-Q}^3\text{-Q}^2\text{-Q}^1\text{-C}(\text{O})\text{-E-C}(\text{O})$ -;

5 Q^1 está ausente o representa un fragmento estructural de la fórmula Ia, Ib, Ic, Id, le o If;

Q^2 representa un fragmento estructural de la fórmula Ib, le o If;

Q^3 representa un fragmento estructural de la fórmula Ib, Id, le o If; y

Het^1 , R^{1a} , D, A, E, R^{2a} , R^{2b} , A y los fragmentos estructurales de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, le y If son como se han definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4; siempre que:

10 (a) al menos uno de Q^1 , Q^2 y Q^3 representa un fragmento estructural de la fórmula Id, le o If; y

(b) al menos uno de R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} (cualquiera que esté/n presente/s) represente C_{3-5} alquilo ramificado, cíclico o parcialmente cíclico,

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto comprende:

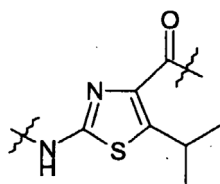
15 (a) al menos un fragmento estructural de la fórmula Id en el que p representa 0 y R^9 representa C_{3-5} alquilo ramificado, cíclico o parcialmente cíclico; y/o

(b) al menos un fragmento estructural de la fórmula le en el que q representa 0 y R^{10} representa C_{3-5} alquilo ramificado, cíclico o parcialmente cíclico.

20 7. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde cada uno del al menos uno de los grupos C_{3-5} alquilo ramificado, cíclico o parcialmente cíclico independientemente representa isopropil, ciclopropilmetil, isopentil o ciclopentil.

8. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto comprende al menos un fragmento estructural de la fórmula Ib, Ic, Id, le o If en la que R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} , respectivamente, representa isopropil.

25 9. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, cuyo compuesto comprende al menos un fragmento estructural de la fórmula



10. Un compuesto según la Reivindicación 1, cuyo compuesto es seleccionado de los siguientes:

30 (i) *N*-[5-({[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopropil-1-*H*-pirrol-3-il]-4-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

(ii) *N*-[5-({[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopropil-1-*H*-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

(iii) *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-2-({[4-({[4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il] carbonil}amino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil}-amino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4 carboxamida;

35

- (iv) *N*-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1*H*-pirrol-3-il]-4-({[4-(formilamino)-1-isopropil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil)-amino)-1-isopropil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
- (v) *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(formil-amino)-1-isopentil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
- 5 (vi) *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-isopropil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(formil-amino)-1-isopropil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
- (vii) *N*-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-2-({[4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil)-amino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 10 (viii) 4-({[4-(Formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil)amino)-1-iso-propil-*N*-[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
- (ix) 4-(Formilamino)-*N*-[1-isopropil-5-({[1-metil-5-({[3-(1-pirrolidinil)-propil] amino} carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
- (x) *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2 carboxamida;
- 15 (xi) 2-(Acetilamino)-*N*-[5-({[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-5-isopropil-1,3-tiazol-4carboxamida;
- (xii) 2-(Acetilamino)-*N*-[5-({[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}-carbonil)-5-isopropil-1,3-tiazol-2-il]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-5-isopropil-1,3-tiazol-4 carboxamida;
- 20 (xiii) 2-(Acetilamino)-*N*-(5-({[3-({[3-(dimetilamino)propil]amino)-3-oxopropil] amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- (xiv) *N*¹,*N*³-Bis(2-([5-({[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-5-isopropil-1,3-tiazol-2-il]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-amino)-2-oxoetil)oxoetilisoftalamida;
- (xv) *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopropil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(acetilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2 carboxamida;
- 25 (xvi) *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(acetil-amino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
- xvii) *N*²,*N*⁵-Bis[5-({[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-5-isopropil-1,3-tiazol-2-il]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-indol-2,5-dicarboxamida;
- 30 (xviii) *N*²,*N*⁵-Bis[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]-amino}carbonil) -1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-indol-2,5-dicarboxamida;
- (xix) *N*²,*N*⁵-Bis[5-({[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-indol-2,5-dicarboxamida;
- (xx) *N*²,*N*⁵-Bis[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]amino} carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-indol-2,5-dicarboxamida;
- 35 (xxi) 2-({[4-({[4-(Acetilamino)-1-metil-1*H*-imidazol-2-yl]carbonil)-amino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-yl]carbonil)amino)-*N*-[3-(dimetilamino)-propil]-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- (xxii) 4-(Acetilamino)-*N*-[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil) propil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
- 40 (xxiii) *N*-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-4-({[5-(formilamino)-2-metil-3-tienil]carbonil)amino)-1-isopentil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
- (xxiv) *N*-[1-(Ciclopropilmetil)-5-({[5-({[3-(dimetilamino)propil]-amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-yl]-4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
- (xxv) 1-Ciclopentil-*N*-[5-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-4-({[4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]-carbonil)-amino)-1*H*-pirrol-2 carboxamida;
- 45 (xxvi) *N*²,*N*⁷-Bis[5-({[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-5-isopropil-1,3-tiazol-2-il]amino}carbonil)-1-metil-1*H*pirrol-3-il]-9,10-dihidro-2,7 fenantrendicarboxamida;
- (xxvii) 4-(Formilamino)-*N*-[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-metil-1-piperazinil) propil]amino}carbonil)-1*H*-

pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

(xxviii) 4-(Acetilamino)-*N*-[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil] amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

5 (xxix) 4-(Formilamino)-*N*-[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil] amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

(xxx) *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]-4-({[4-(metoxifenil)acetil]amino}-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida.

11. Un compuesto según la Reivindicación 10 que es:

10 (a) *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il] amino}carbonil)-1-isopropil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

(b) *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-2-({[4-({[4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il] carbonil]amino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]-amino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida;

(c) *N*-[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-2-({[4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il] carbonil]-amino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida;

15 (d) *N*-[5-({[5-({[3-(Dimetilamino)propil]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il] amino}carbonil)-1-isopentil-1*H*-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

(e) *N*²,*N*⁵-Bis[1-isopentil-5-({[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)propil]-amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-indol-2,5-dicarboxamida;

20 (f) *N*-[1-(ciclopropilmetil)-5-({[5-({[3-(dimetilamino)propil]-amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-yl]amino}carbonil)-*H*-pirrol-3-il]-4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida; o

(g) *N*²,*N*⁷-Bis[5-({[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)-5-isopropil-1,3-tiazol-2-il]amino}carbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-9,10-dihidro-2,7 fenantrendicarboxamida.

25 12. Un compuesto según la Reivindicación 11 que es *N*-[3-(dimetilamino)propil]-2-({[4-({[4-(formilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]-amino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]-amino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida.

13. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 en mezcla con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

30 14. Una formulación farmacéutica para el uso en el tratamiento de una enfermedad que depende de replicación del ADN para su propagación, en donde la enfermedad es seleccionada de cáncer, o una infección vírica, bacteriana, fúngica, u otra infección microbiana, comprendiendo un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 en mezcla con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto como definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 para uso como un fármaco.

35 16. Un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de una enfermedad que depende de la replicación de ADN para su propagación, en donde la enfermedad es seleccionada de cáncer, o una infección vírica, bacteriana, fúngica, u otra infección microbiana.

17. El uso de uno compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, como ingrediente activo para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad que depende de la replicación del ADN para su propagación, en donde la enfermedad es seleccionada de cáncer, o una infección vírica, bacteriana, fúngica, u otra infección microbiana.

40 18. Una combinación de producto comprendiendo los componentes:

(A) Una formulación farmacéutica comprendiendo un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12; y

45 (B) una formulación farmacéutica comprendiendo uno o más agentes químicos que son conocidos por ser efectivos en tratar enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación, en donde las enfermedades son seleccionadas de cáncer, o una infección vírica, bacteriana, fúngica, u otra infección microbiana

19. Una combinación de producto según la Reivindicación 18, en donde cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

20. Una combinación de producto según la Reivindicación 18 o Reivindicación 19, en donde (A) y (B) se presentan como componentes separados.

21. Una combinación de producto según la Reivindicación 18 o Reivindicación 19, en donde (A) y (B) se presentan como una formulación única.

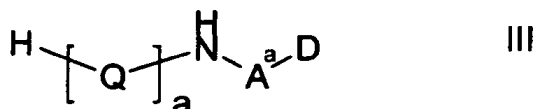
5 22. Un método *ex vivo* para inhibir la replicación de ADN, cuyo método comprende contactar el ADN con una cantidad inhibitoria de un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12.

23. Un método *ex vivo* de estabilizar un duplex de ADN formado entre primera y segunda cadenas sencillas de ADN, cuyo método comprende contactar ese duplex de ADN con un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12.

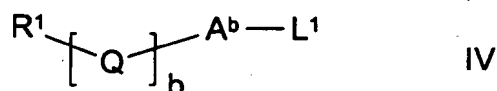
10 24. Un método *ex vivo* para aumentar la diferencia en temperaturas de fusión entre primero y segundo duplexes de ADN, en donde cada duplex de ADN está formado de una primera cadena sencilla de ADN que es la misma en cada duplex y una segunda cadena sencilla de ADN que es diferente en cada duplex, cuyo método comprende contactar cada duplex de ADN con un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12.

15 25. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I como se define en la Reivindicación 1 que comprende:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula III,

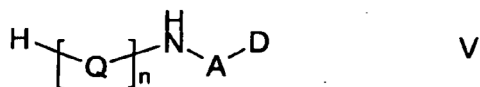


en donde A^3 representa A o, cuando a representa 0, entonces A^a puede también representar A^2 y Q, D, A y A^2 son como se define en la Reivindicación 1 y a es como se define abajo, con un compuesto de la fórmula IV,

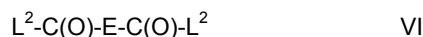


20 en donde A^b representa un enlace directo o $-\text{A}^1-\text{C}(\text{O})-$, según sea apropiado, L^1 representa un grupo saliente, ambos a y b representan números enteros de 0 a 5, siendo la suma de los dos 2, 3, 4 o 5, y R^1 y Q son como se define en la Reivindicación 1;

25 (b) para compuestos de la fórmula I en la que R^1 representa $\text{D}-\text{A}-\text{N}(\text{H})-[\text{Q}]_n-\text{C}(\text{Q})-\text{E}-\text{C}(\text{O})-$, reacción de los dos equivalentes de un compuesto de la fórmula V,



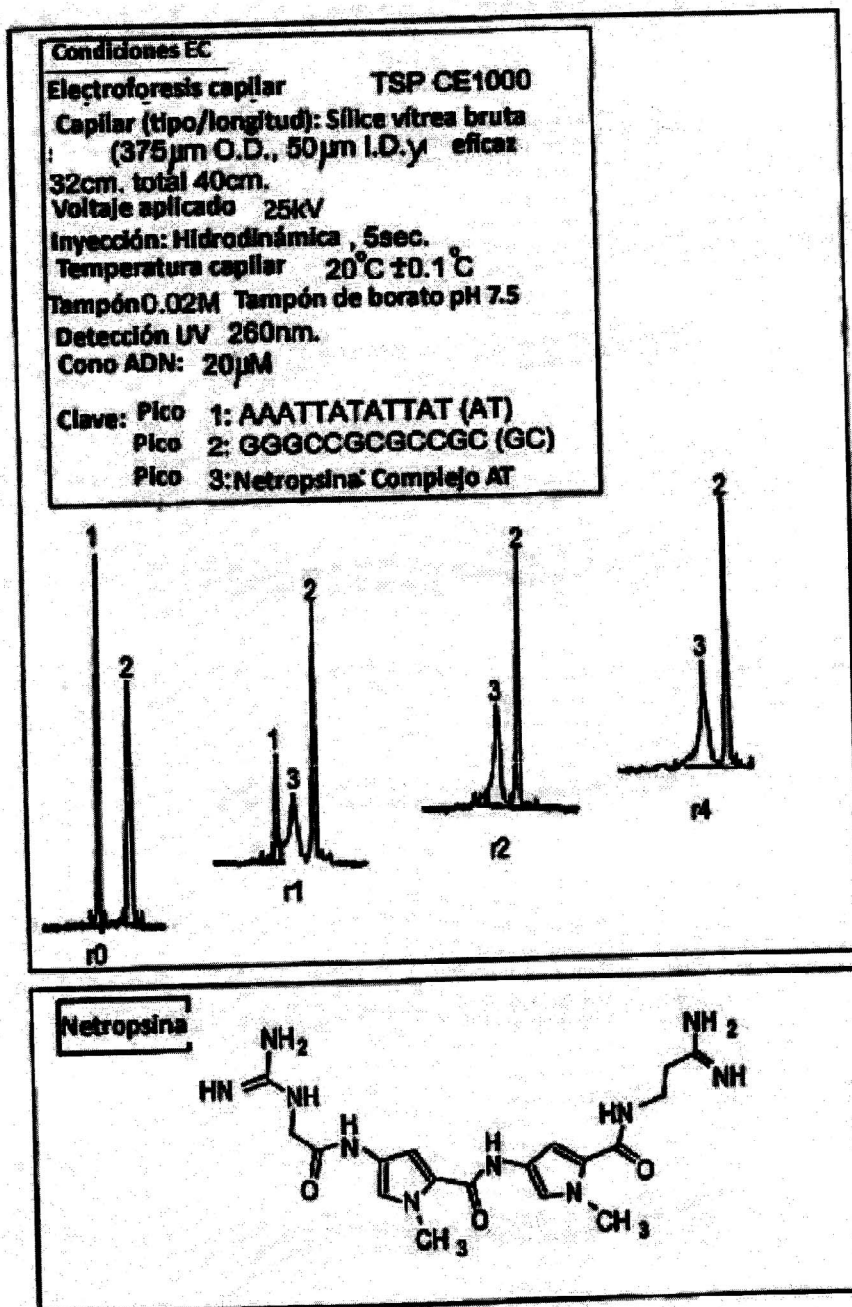
en donde Q, n, A y D son como se define en la Reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula VI,



30 en donde L^2 representa un grupo saliente, los dos grupos L^2 siendo el mismo o diferentes, y E es como se define en la Reivindicación 1; o

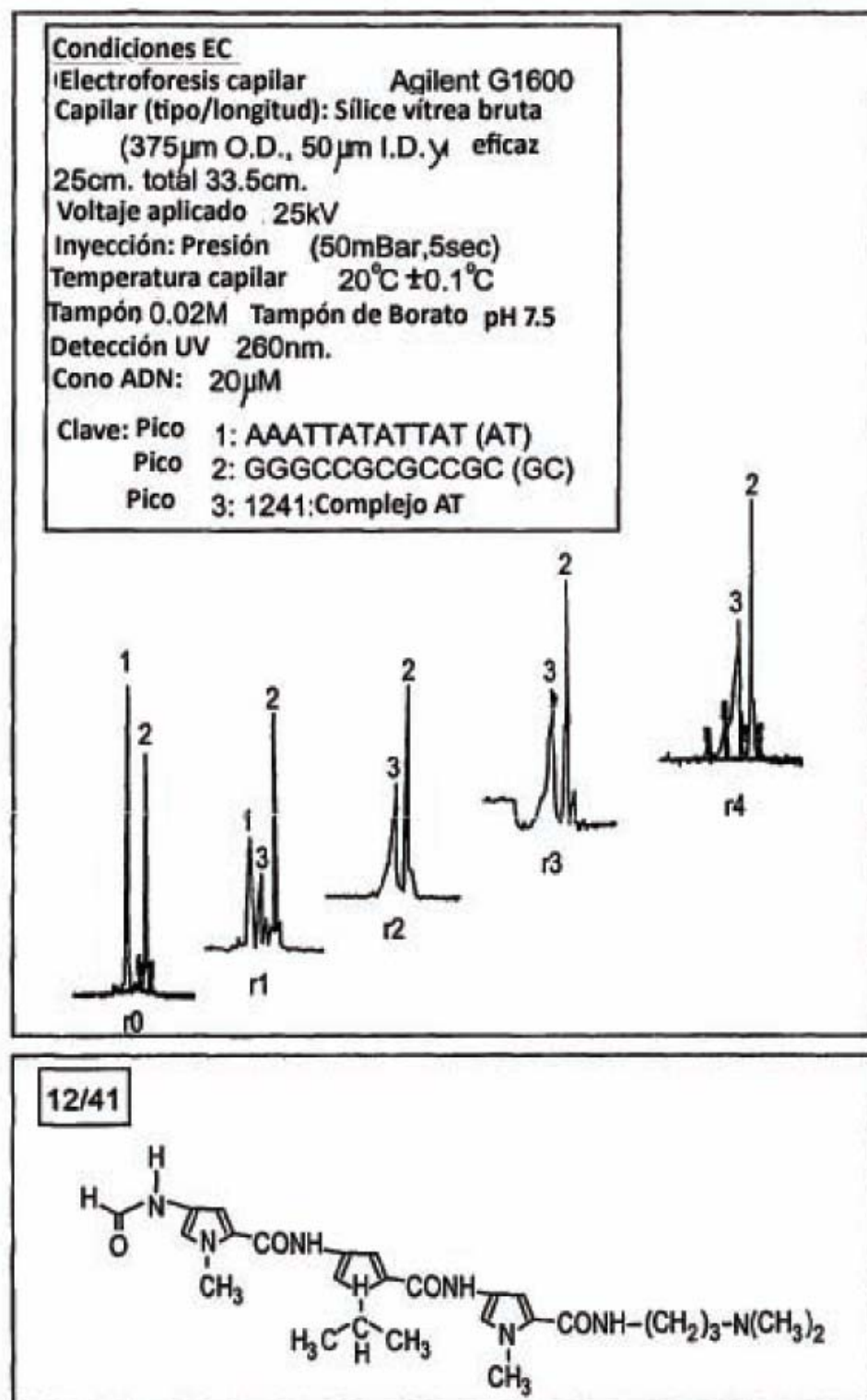
(c) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I como se define en la Reivindicación 1.

26. Un compuesto de la fórmula V, como se define en la Reivindicación 25.



Estudios de unión competitiva con netropsina

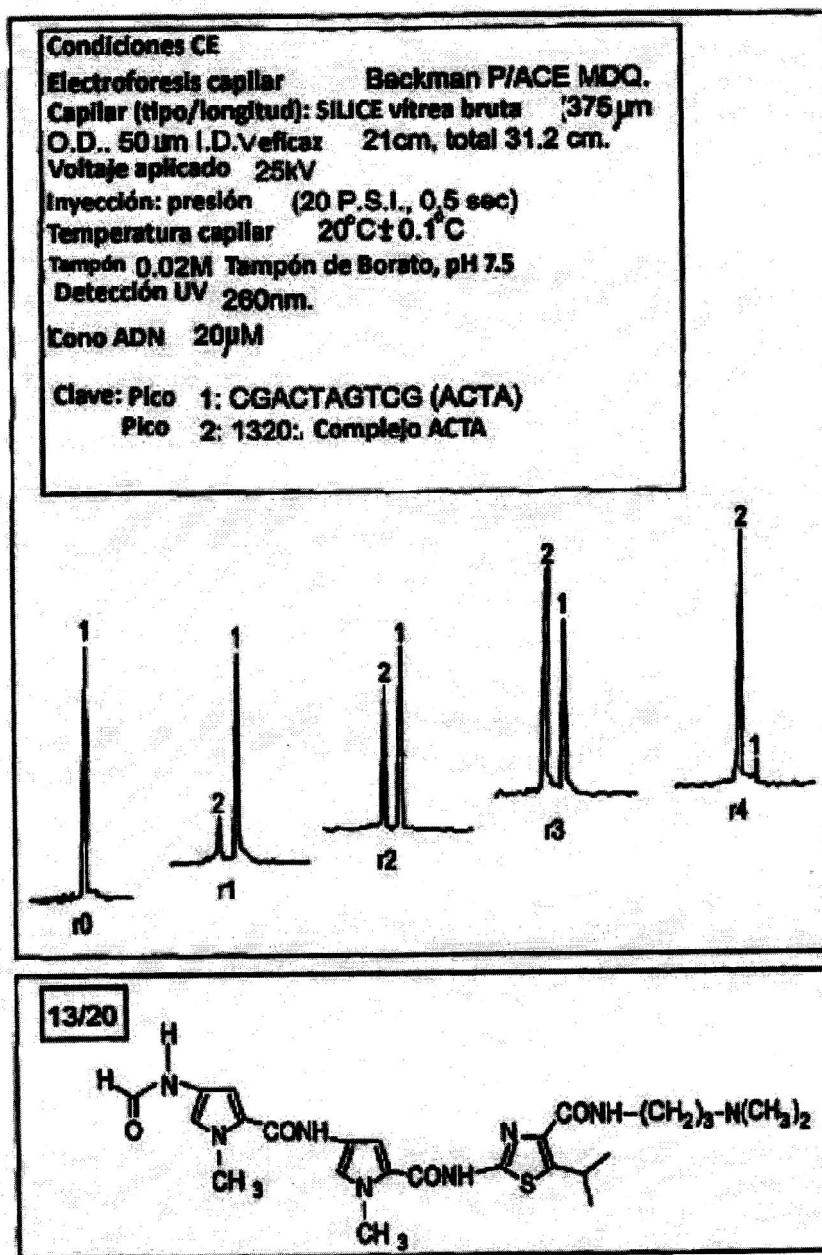
Fig.1



Estudios de unión competitiva con el compuesto

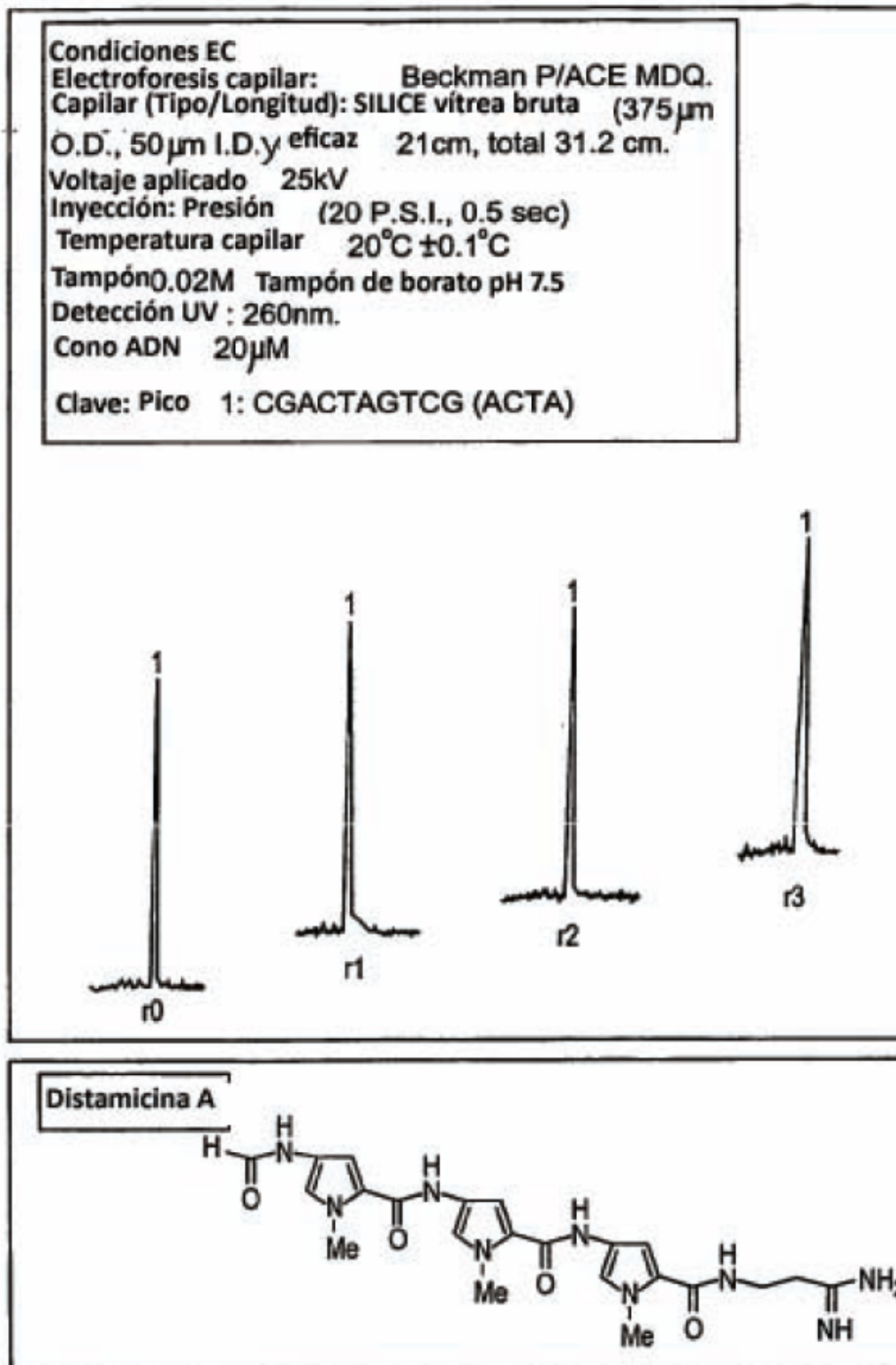
12/41

Fig.2



Estudios de electroforesis capilar de la interacción entre el compuesto
 13/20 y el decámero de ADN CGACTAGTCG.

Fig.3



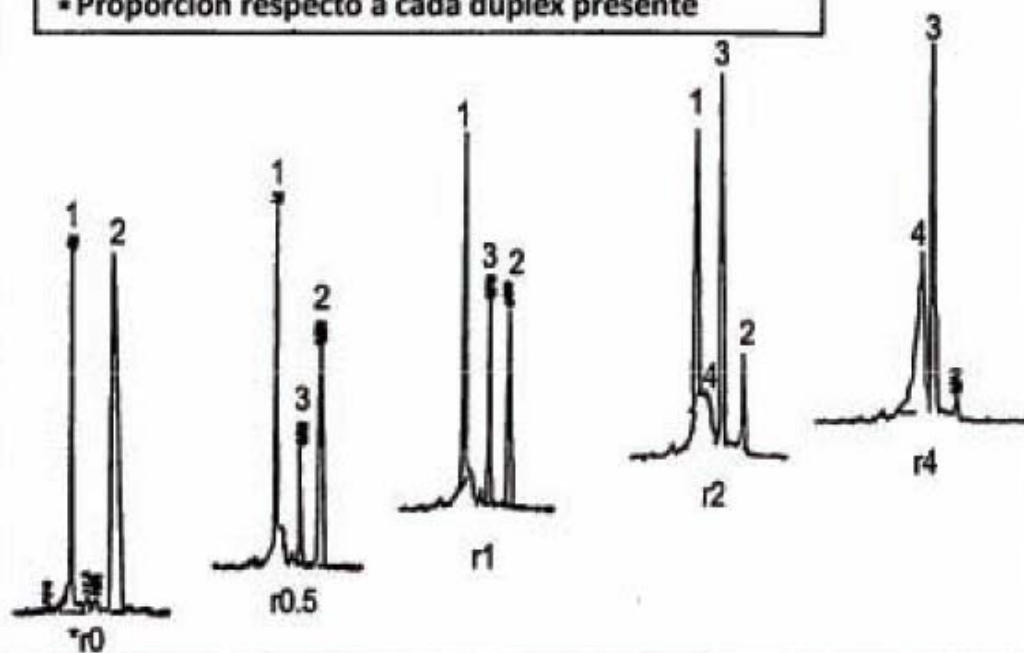
Estudios de electroforesis capilar de la interacción entre distamicina y el decámero
 de ADN CGACTAGTCG.

Fig.4

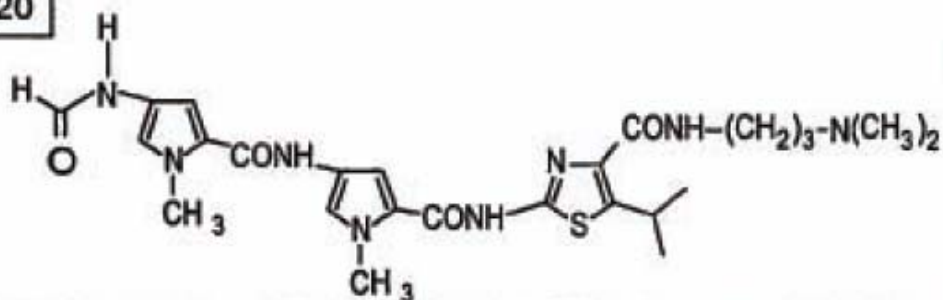
Condiciones EC
 Electroforesis capilar: Agilent G1600
 Capilar (Tipo/Longitud): SILICE vítrea bruta (375 μ m
 O.D., 50 μ m I.D.) eficaz 25cm, total 33.5 cm.
 Voltaje aplicado 25kV
 Inyección: Presión (50mBar, 5 sec)
 Temperatura capilar 20°C $\pm$ 0.1°C
 Tampón: 0.02M Tampón de borato, pH 7.5
 Detección UV 260nm.
 Cono ADN 20 μ m

Clave: Pico 1: AAATTATATTAT (AT).
 Pico 2: CGACTAGTCG (ACTA).
 Pico 3: 1320: Complejo ACTA
 Pico 4: 1320: Complejo AT

* Proporción respecto a cada duplex presente



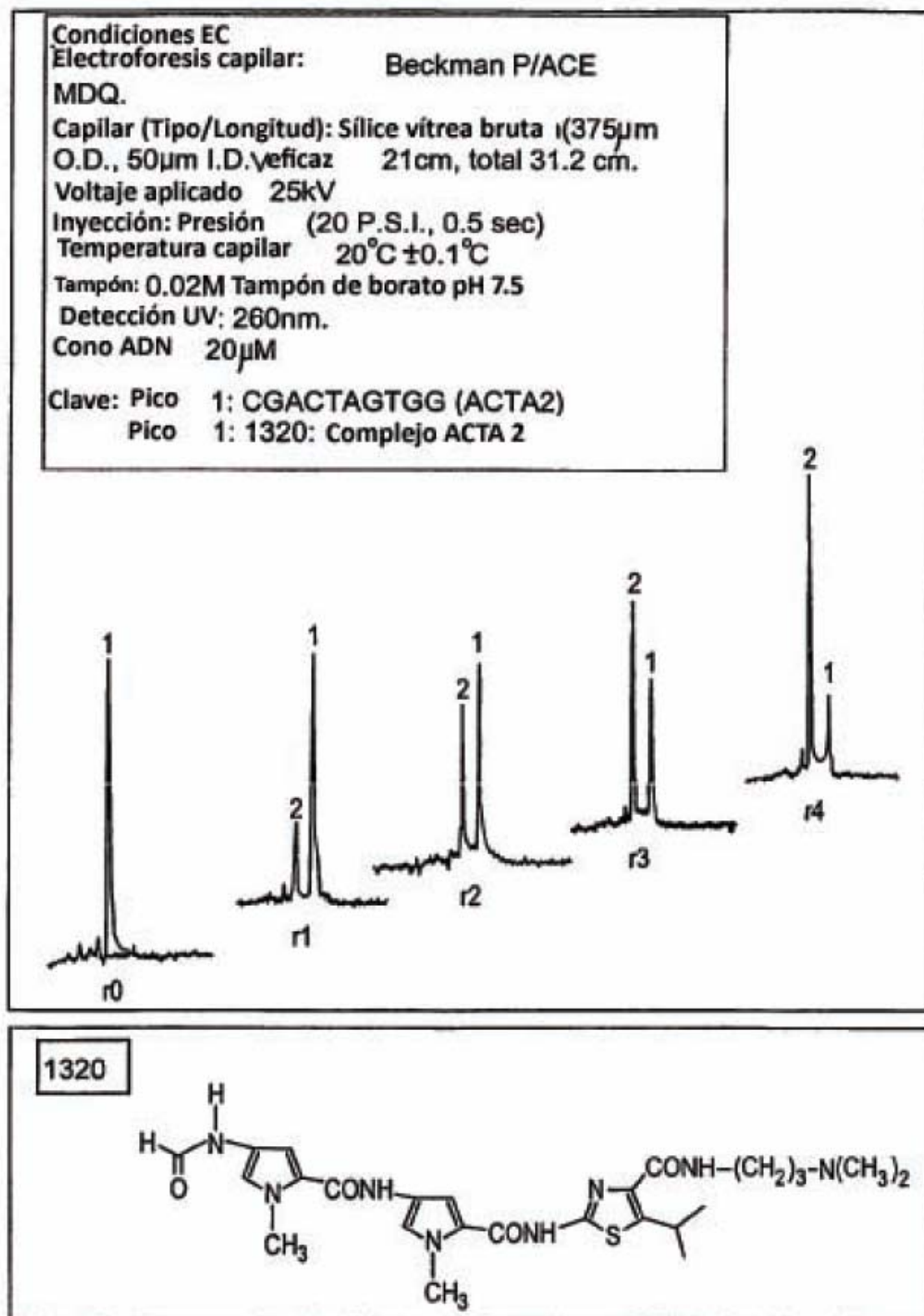
13/20



Estudios de unión competitiva con el compuesto

13/20

Fig.5



Estudios de Electroforesis capilar de la interacción entre el compuesto
 13/20 y el decámero de ADN CCAGTAGTGG

Fig. 6

Estudios de huellas con el compuesto 13/20

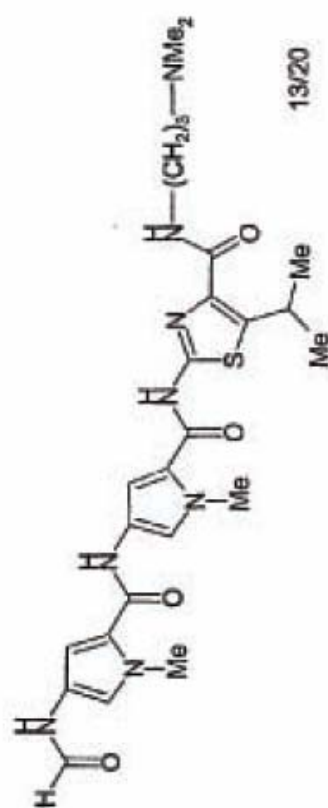


Fig. 7

5'-GGATCCATATGCGGCAATACACATGCGCGAATTTCCTCACTAGTCGTAGCGGATCAAGGTTAAGCTCCCGTTCTATCC
x XXXXXXxxx

TGGTATAGCAATTAGGGCGTGAGAGATTATGTAAAGTACGTCCGGTGGGGTCTGTGTTTGTGTCATCTCAGCCTCGAATGCGGATC

Experimento llevado a cabo en 0.03 μ M del compuesto 13/20)

Estudios de huellas con con el compuesto 13/51

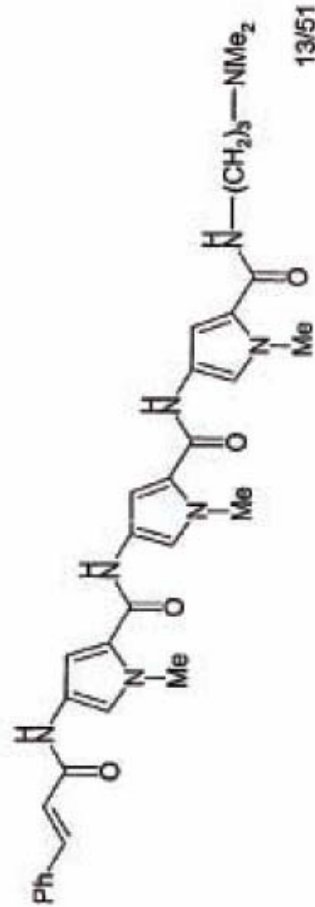


Fig. 8

5'-GGATCCATATGCGGCAATACACATGCGCGATTTCCAACTGCACTAGTCGTAGCGGATCAAGGTTAAGCTCCCGTTCTATCC
 TGGTATAGCAATTAGGGCGTGAAAGAGTTATGTAAAGTACGTCCGGTGGGGTCTGTGTTTGTGTCATCTCAGCCTCGAATGCGGATCG
 xxxxx(3) xxxxxxxx(0.1) xxxxx(1)xxxxxx(0.01) xxxxx(0.1) xxxxx(0.1)

Los números entre paréntesis se refieren a la concentración del compuesto_{13/51} (in μM) en el que se observó la huella adecuada

Efecto de los Compuestos que se unen al Surco Menor del ADN tras Actividad de Unión ADN-NF κ B Estimulado por LPS en Macrófagos de Ratón

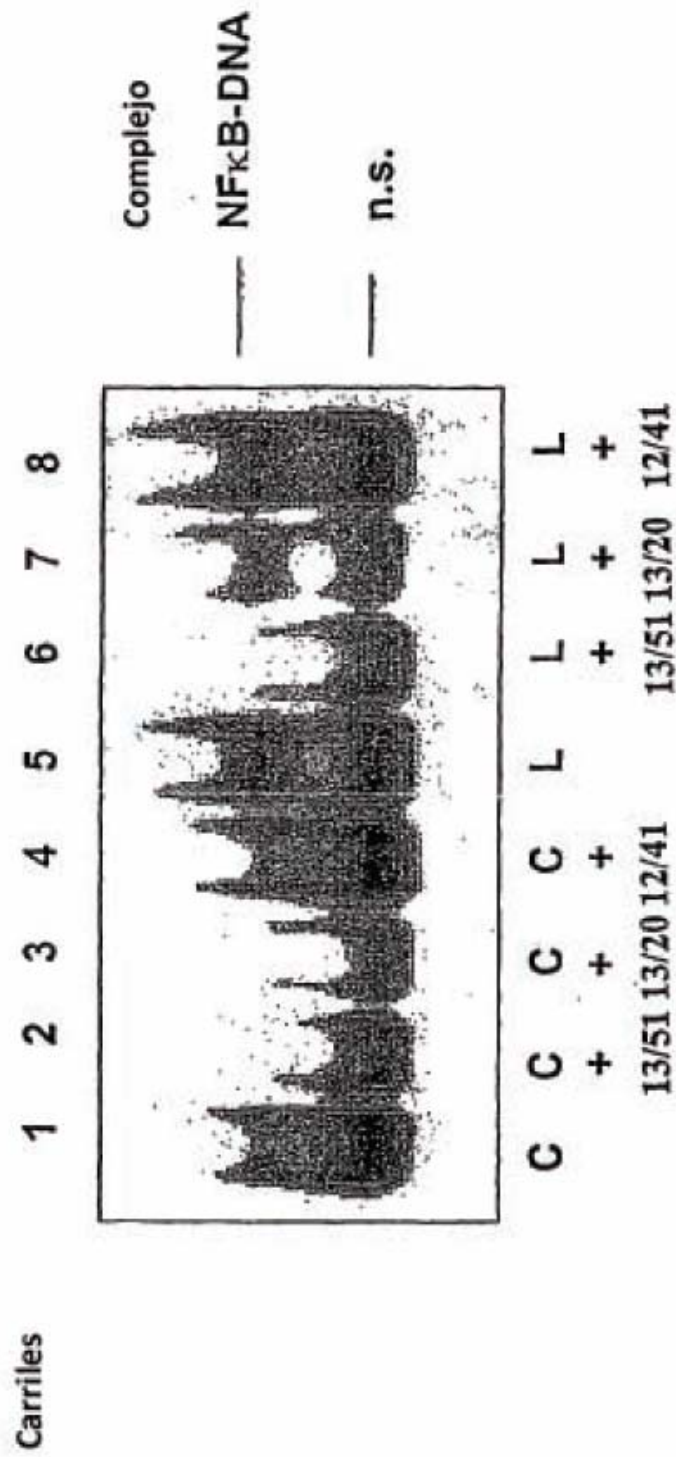


Fig. 9

C= control; n.s. = No - específico