

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 585 018

②1 N° d'enregistrement national :

86 10294

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 207/416, 405/14, 403/14; A 61 K 31/40.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 15 juillet 1986.

③0 Priorité : GB, 16 juillet 1985, n° 85.17922; 4 juin 1986, n° 13594.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 4 du 23 janvier 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A. — IT.

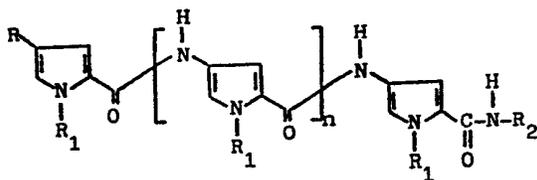
⑦2 Inventeur(s) : Federico Arcamone, Nicola Mongelli et Sergio Penco.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Poly-4-aminopyrrole-2-carboxamides et dérivés, procédé pour leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques.

⑤7 Des composés répondant à la formule générale I :



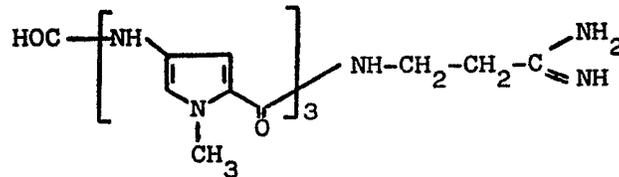
dans laquelle n est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4; R représente un groupe amino libre, ou portant un ou deux substituants définis, ou un groupe $-\text{NO}_2$ ou $-\text{NH}-\text{CHO}$, chacun des symboles R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 et R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé, sous réserve de certaines restrictions, ont des propriétés antivirales et antitumeurs exploitables en thérapeutique. Certains de ces composés sont nouveaux; on les prépare par des procédés variés décrits en détail.

FR 2 585 018 - A1

D

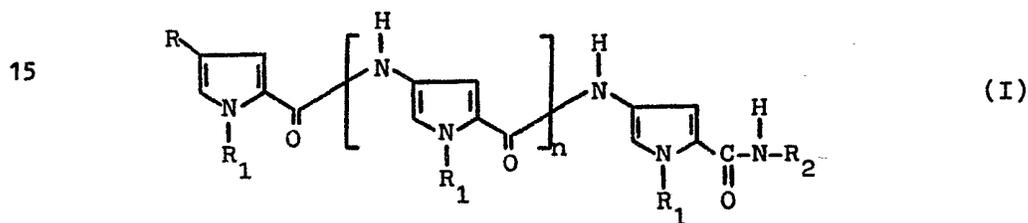
La présente invention se rapporte à des poly-4-amino-pyrrole-2-carboxamides et dérivés, à un procédé pour leur préparation et à des compositions pharmaceutiques contenant ces composés.

La distamycine A est un composé bien connu répondant à la formule :



On trouvera par exemple un exposé sur la distamycine A dans Nature 203, 1064 (1964).

L'invention a en premier lieu pour objet des dérivés de la distamycine A répondant à la formule générale suivante (I) :



dans laquelle

n est égal à 0 ou est un nombre de 1 à 4 ;

R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant :

a') $-CON(NO)R_4$, R_4 étant lui-même un groupe alkyle en C_1-C_4 non substitué ou substitué par des halogènes ; ou bien

b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, R_5 représentant lui-même un halogène, un groupe oxirannyle, méthyloxirannyle, aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de cétone ou lactone alicyclique α,β -insaturée, et m est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ;

30

b) $-N \begin{matrix} / R_6 \\ \backslash R_7 \end{matrix}$, R_6 et R_7 étant identiques et représentant

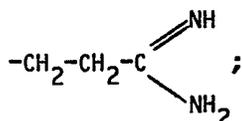
chacun un groupe oxirane-méthyle, aziridine-méthyle ou alkylé en C₂-C₄ substitué en position 2 par un halogène ou par un groupe -OSO₂R₈, dans lequel R₈ représente un groupe alkyle en C₁-C₄ ou phényle, ou bien l'un des symboles R₆ et R₇ représente l'hydrogène et l'autre a l'une des significations qu'on vient de donner ;

- 5
10
15
20
- c) -NO₂ ;
d) -NH₂ ; ou
e) -NH-CHO ;

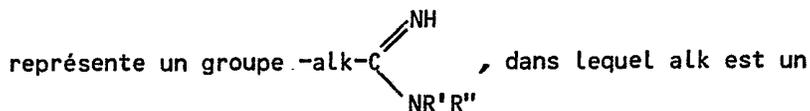
chacun des symboles R₁ représente, indépendamment des autres, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ ;

R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ portant en position terminale un motif basique ou acide ou un groupe hydroxy libre ou glucosylé, avec les restrictions suivantes :

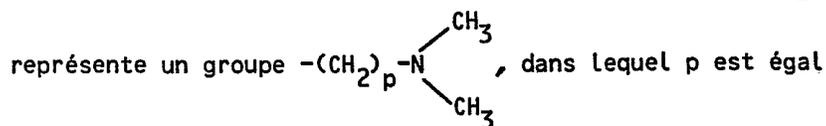
- (i) R n'a pas les significations données ci-dessus ou a) et b) lorsque n est égal à 1 et que, simultanément, R₂ représente



- (ii) R ne peut représenter ni -NO₂ ni -NH₂ ni -NH-CHO lorsque R₂



groupe alkyle en C₁-C₆ et chacun des symboles R' et R'' représente, indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, ou bien lorsque, n étant égal à 0 ou 1, R₂



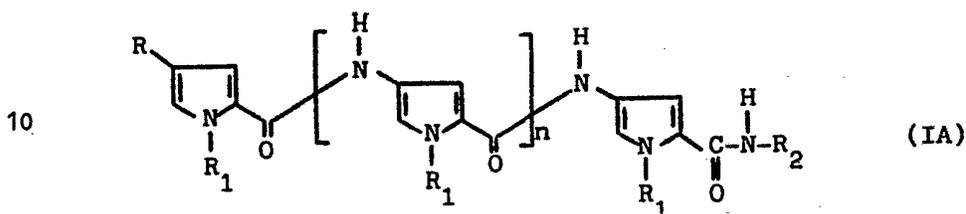
à 2 ou 3 ; et

- (iii) R ne peut représenter -NH₂ lorsque, simultanément, n est égal à 0 ou 1, chacun des symboles R₁ représente un groupe méthyle et R₂ représente un groupe -CH₂-CH₂-COOH.

L'invention comprend également les sels acceptables pour l'usage pharmaceutique des composés de formule (I), tenu compte

des restrictions ci-dessus, ainsi que tous les isomères possibles entrant dans le cadre de la formule (I), isolément ou à l'état de mélanges.

L'invention comprend en second lieu des compositions pharmaceutiques comprenant un véhicule et/ou diluant acceptable pour l'usage pharmaceutique et, en tant que substance active, un composé de formule (IA) ci-dessous :



dans laquelle

n est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ;

15 R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant :

a') $-CON(NO)R_4$, R_4 représentant un groupe alkyle en C_1-C_4 non substitué ou substitué par un halogène ; ou bien

20 b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, R_5 représentant un halogène, un groupe oxiranyyle, méthyloxiranyyle, aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de cétone ou lactone alicyclique α,β -insaturée, et

m est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ;

25 b) $-N \begin{matrix} / R_6 \\ \backslash R_7 \end{matrix}$, R_6 et R_7 étant identiques et représentant

chacun un groupe oxiranne-méthyle, aziridine-méthyle ou un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène ou par un groupe $-OSO_2R_8$, dans lequel R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ou phényle, ou bien l'un des symboles R_6 et R_7 représente l'hydrogène et l'autre a l'une des significations qu'on vient de donner ;

30

c) $-NO_2$;

d) $-\text{NH}_2$; ou bien

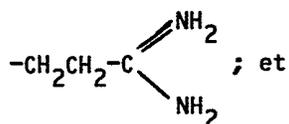
e) $-\text{NH}-\text{CHO}$;

chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

5 R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 se terminant par un motif basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé, avec les restrictions suivantes :

(i) R ne peut avoir les significations données ci-dessus sous a) et b) lorsque n est égal à 1 et que, simultanément, R_2 représente

10



(iv) R ne peut représenter ni $-\text{NO}_2$ ni $-\text{NH}_2$ ni $-\text{NH}-\text{CHO}$ lorsque R_2

15

représente un groupe $-\text{alk}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{NH} \\ \text{\textbackslash} \text{NR}'\text{R}'' \end{array}$, dans lequel alk représente

un groupe alkyle en C_1-C_6 et chacun des symboles R' et R'' représente, indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

20

L'invention comprend également, dans son second objet, les compositions pharmaceutiques contenant, en tant que substance active, un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un composé de formule (IA), tenu compte des restrictions mentionnées ci-dessus, ainsi que tout isomère possible ou mélange d'isomères entrant dans le cadre de la formule (IA).

25

En référence aux deux formules (I) et (IA) ci-dessus, les significations préférées pour les divers symboles sont les suivantes :

30

lorsque R_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 non substitué, il s'agit de préférence d'un groupe méthyle ou éthyle, plus spécialement méthyle ;

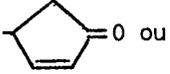
35

lorsque R_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 substitué par un halogène, l'halogène est de préférence le chlore ou le brome ; dans un tel cas, les significations préférées pour R_4 sont les groupes chloréthyle et fluoréthyle ;

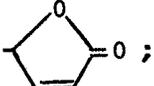
les valeurs préférées pour n sont 0, 1 et 2 ;

lorsque R_5 représente un halogène, il s'agit de préférence du chlore ou du brome ;

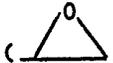
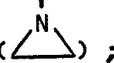
lorsque R_5 représente un reste de cétone ou lactone alicyclique

α, β -insaturée, il s'agit par exemple d'un groupe  ou

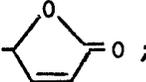
5

respectivement d'un groupe  ;

Les significations préférées pour R_5 sont le groupe oxirannyle

() ; 1-aziridinyle () ; cyclopropyle () ; un

10

groupe  ou un groupe  ;

Les significations préférées pour m sont 0, 1 ou 2 ;

un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène, tel que représenté par R_6/R_7 est de préférence un groupe 2-chloréthyle ;

15

un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un groupe $-OSO_2R_8$, tel que représenté par R_6/R_7 est de préférence un groupe $-CH_2-CH_2-OSO_2R_8$, dans lequel R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , de préférence un groupe méthyle ;

20

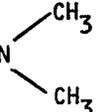
de préférence, chacun des symboles R_1 , représente, indépendamment des autres, un groupe alkyle en C_1-C_4 , plus spécialement méthyle, et dans les meilleures conditions tous les symboles R_1 représentent des groupes méthyles ;

tenu compte des restrictions faites ci-dessus, lorsque R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique, le groupe

25

alkyle en C_1-C_6 est de préférence un groupe alkyle en C_1-C_4 , en particulier éthyle ou n-propyle, et le motif basique est par exemple un groupe amino ; un groupe mono- ou di-(alkyle en C_1-C_6)-amino, par exemple di(alkyle en C_1-C_4)-amino ; un groupe amidino, un groupe

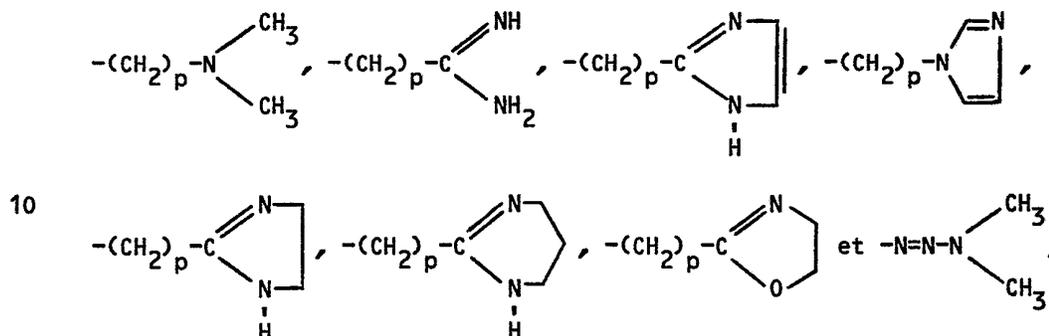
30

$-N=N-N$  ; ou un hétérocycle contenant de l'azote, par exemple

un cycle imidazolyle, imidazolinyne, tétrahydropyrimidinyle ou oxazolidinyle. Ces hétérocycles particuliers sont ceux qui sont

préférés chaque fois qu'on mentionne dans la présente demande un hétérocycle contenant de l'azote ;

Les groupes alkyles en C₁-C₆ se terminant par un motif basique préférés, parmi ceux qui sont représentés par R₂ sont par exemple, tenu compte des restrictions ci-dessus :



dans lesquels p est un nombre de 1 à 4 ;

15 lorsque R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ se terminant par un motif acide, le groupe alkyle en C₁-C₆ est de préférence un groupe alkyle en C₁-C₄, en particulier un groupe éthyle ou n-propyle, et le motif acide est de préférence un groupe carboxy ;

20 parmi les groupes alkyles en C₁-C₆ se terminant par un motif acide représentés par R₂, on préfère par exemple un groupe $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOH}$ dans lequel p est un nombre de 1 à 4 ;

lorsque R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ se terminant par un groupe hydroxy libre, il s'agit par exemple d'un groupe $-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel p est un nombre de 1 à 4 ;

25 lorsque R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ terminé par un groupe hydroxy glucosylé, il s'agit par exemple d'un groupe $-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-\text{O}-\text{D}$ dans lequel p a les significations indiquées ci-dessus et D est un reste de sucre ou d'un amino-sucre.

30 Le reste de sucre peut être par exemple un reste de glucose, de mannose ou de ribose ; le reste d'amino-sucre peut être par exemple un reste de daunosamine qui peut facultativement être salifié, par exemple par l'acide acétique, l'acide trifluoro-acétique, ou l'acide chlorhydrique.

35 Parmi les sels acceptables pour l'usage pharmaceutique des composés de formule (I) et (IA), on citera les sels d'acides

acceptables pour l'usage pharmaceutique, aussi bien d'acides minéraux tels que par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide nitrique et l'acide sulfurique, que d'acides organiques tels que par exemple l'acide acétique, l'acide trifluoracétique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, mais il s'agit également de sels de bases acceptables pour l'usage pharmaceutique, aussi bien minérales telles que par exemple les hydroxydes de métaux alcalins comme les hydroxydes de sodium ou de potassium, ou de métaux alcalino-terreux, par exemple de calcium ou de magnésium, ou de zinc ou d'aluminium, que de bases organiques telles que par exemple des amines aliphatiques telles que la méthylamine, la diéthylamine, la triméthylamine, l'éthylamine et des amines hétéro-cycliques telles que la pipéridine.

Les sels des composés de formule (I) ou (IA) et d'acides peuvent être par exemple les sels de composés de formule (I) ou (IA) dans lesquelles R_2 est un groupe alkyle en C_1-C_6 se terminant par un motif basique, et d'un acide tel que ceux mentionnés ci-dessus.

Les sels des composés de formule (I) ou (IA) et de bases peuvent être par exemple les sels des composés de formule (I) ou (IA) dans lesquelles R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 se terminant par un motif acide, et d'une base, par exemple l'une de celles mentionnées ci-dessus.

Une classe particulière de composés de formule (I) selon l'invention (qu'on appellera ci-après classe A) consiste en les composés de formule (I) dans laquelle, tenu compte de la restriction mentionnée ci-dessus sous (i),

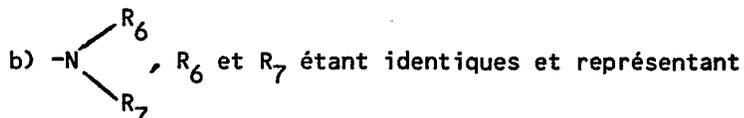
n est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ;

R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant :

a') $-CON(NO)R_4$, R_4 représentant un groupe alkyle en C_1-C_4 non substitué ou substitué par un halogène ; ou bien

b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, R_5 représentant un halogène, un groupe oxirannyle, méthyloxirannyle, aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de cétone ou lactone alicyclique α,β -insaturée, et

m est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ;
ou bien



chacun un groupe oxiranne-méthyle, aziridine-méthyle
ou un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2
par un halogène ou par un groupe $-OSO_2R_8$, dans lequel
10 R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ou phényle,
ou bien l'un des symboles R_6 et R_7 représente l'hydro-
gène et l'autre a l'une des significations qu'on
vient de donner ;

chacun des symboles R_1 représente, indépendamment, un atome d'hydro-
gène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

15 R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 se terminant par un motif
basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé,
et leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.

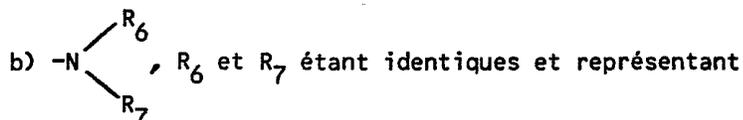
Les significations préférées pour les divers substi-
tuants de cette classe sont les mêmes que celles indiquées ci-dessus
20 dans la présente demande en référence aux formules (I) et (IA).

Un groupe préféré de composés dans le cadre de cette
classe A consiste en les composés de formule (I) dans laquelle,
tenu compte de la restriction donnée ci-dessus sous (i),
n est égal à 0, 1 ou 2 ;

25 R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant :

a') $-CON(NO)R_4$, R_4 étant lui-même un groupe alkyle
en C_1-C_4 substitué par un halogène, ou bien

b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, R_5 représentant un halogène, un
groupe oxirannyle, 1-aziridinyle, cyclopropyle
30 ou un reste de lactone alicyclique α,β -insaturée,
et m est égal à 0, 1 ou 2 ; ou bien

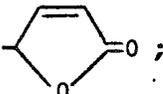


35 chacun un groupe oxiranne-méthyle, 1-aziridine-
méthyle ou un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en

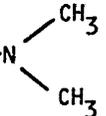
position 2 par un halogène ou par un groupe $-\text{OSO}_2\text{R}_8$,
 dans lequel R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ;
 chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, un
 groupe alkyle en C_1-C_4 ;

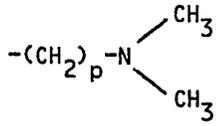
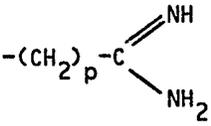
- 5 R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif
 basique,
 et leurs sels d'acides acceptables pour l'usage pharmaceutique, en
 particulier de l'acide chlorhydrique.

- 10 Dans le groupe préféré de composés dont il a été
 question ci-dessus, un groupe alkyle en C_1-C_4 représenté par R_4
 est de préférence un groupe méthyle ou éthyle ; un atome d'halo-
 gène est de préférence un atome de chlore ; un reste de lactone ali-

cyclique α,β -insaturée est de préférence un groupe  ;

- 15 un groupe alkyle en C_2-C_4 dans R_6/R_7 est de préférence un groupe
 éthyle ; lorsque R_6 et R_7 représentent des groupes alkyles en
 C_2-C_4 substitués en position 2 par un halogène, il s'agit de
 préférence de groupes 2-chloréthyle ; lorsque R_6 et R_7 représentent
 des groupes alkyles en C_2-C_4 substitués en position 2 par un groupe
 20 $-\text{OSO}_2\text{R}_8$ dans lequel R_8 est un groupe alkyle en C_1-C_4 , il s'agit
 de préférence de groupes méthanesulfonyloxyéthyles ; un groupe
 alkyle en C_1-C_4 représenté par R_1 est de préférence un groupe
 méthyle ; dans le substituant R_2 , le groupe alkyle en C_1-C_6 est
 de préférence un groupe alkyle en C_1-C_4 , plus spécialement éthyle
 25 ou n-propyle, et le motif terminal basique est de préférence un
 groupe amino ; mono- ou di-(alkyle en C_1-C_6)amino ; amidino ;

un groupe  ; ou un hétérocycle contenant de l'azote ;

- 30 les significations les plus appréciées pour R_2 sont celles données
 ci-dessus, en particulier  et  dans
 lesquels p est un nombre de 1 à 4, plus particulièrement 2 ou 3.

Comme exemples particuliers de composés préférés de la classe A ci-dessus, on citera les suivants :

- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitrosouréido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide ;
- 5 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-méthyl-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 10 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitrosouréido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 15 N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitrosouréido)pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- 20 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitrosouréido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 25 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 30 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-oxirannecarboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- 35

- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxiranne-
carboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)pyrrole-2-
5 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)pyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
10 propyldiméthylamine ;
N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)pyrrole-2-
carboxamido]distamycine A ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropyl-
carboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
15 2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyloxirannecarboxamido)pyrrole-
2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyloxirannecarboxamido)pyrrole-
2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
20 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyloxirannecarboxamido)-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
propyldiméthylamine ;
N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(3-méthyloxirannecarboxamido)pyrrole-2-
carboxamido]distamycine A ;
25 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyloxiran-
necarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
30 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
propyldiméthylamine ;
35 N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-
carboxamido]distamycine A ;

3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthyl-carboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 et leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, spécialement les chlorhydrates.

30 Une autre classe particulière de composés de formule (I) selon l'invention (qu'on appellera ci-après classe B) consiste en les composés de formule (I) dans laquelle, tenu compte des restrictions données ci-dessus sous (ii) et (iii), n est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ;

35 R représente -NO₂ ; -NH₂ ou NHCHO ;
 chacun des symboles R₁ représente, indépendamment des autres,

l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 à motif terminal basique ou acide ou terminé par un groupe hydroxy libre ou glucosylé, et leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.

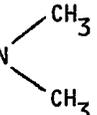
- 5 Dans cette classe, les significations préférées pour les divers symboles sont celles qui ont été données plus haut en référence aux formules (I) et (IA).

10 Un groupe préféré de composés dans le cadre de la classe B consiste en les composés de formule (I) dans laquelle, tenu compte des restrictions données ci-dessus sous (ii) et (iii), n est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ;

R représente $-NO_2$; $-NH_2$ ou $-NHCHO$;

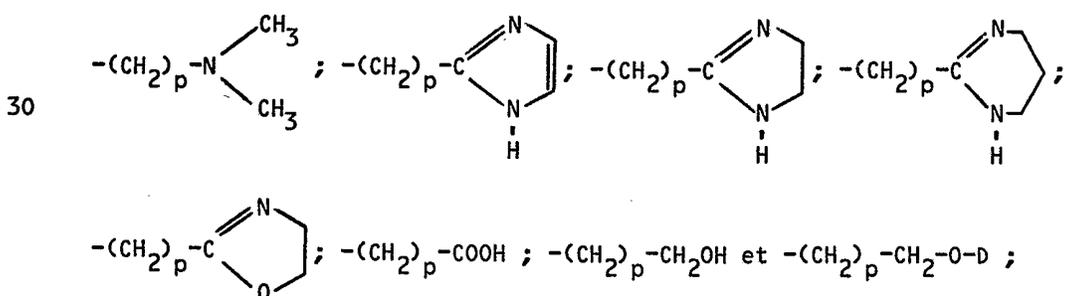
chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

- 15 R_2 est un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un substituant choisi dans le groupe consistant en : amino ; mono- et di-(alkyle en

C_1-C_6) amino ; un groupe $-N=N-N$  ; un hétérocycle contenant

- 20 de l'azote ; $-COOH$; $-CH_2-OH$; et $-CH_2-O-D$, D étant le reste d'un sucre ou d'un amino-sucre, et leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.

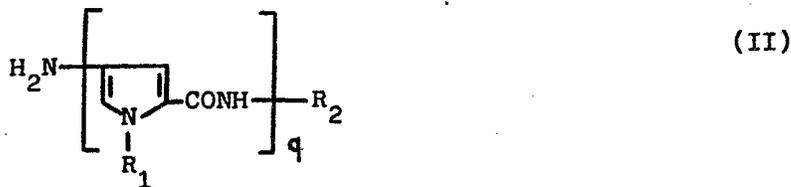
25 Dans le groupe préféré de composé ci-dessus, un groupe alkyle en C_1-C_4 représenté par R_1 est de préférence un groupe méthyle et le groupe alkyle en C_1-C_6 du substituant R_2 est de préférence un groupe alkyle en C_1-C_4 , plus spécialement éthyle ou n-propyle. Les plus appréciés des groupes R_2 sont :



- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-(4-formylamino)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-imidazole] ;
 5 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(2-imidazoline)] ;
 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(3,4,5,6-tétrahydropyrimidine)] ;
 10 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(4,5-dihydro)oxazole] ;
 acide β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionique ;
 15 alcool β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propylique ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propane-1-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyrannosyl)oxy]trifluoro-
 20 acétate ;
 et, lorsqu'il y a lieu, leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, spécialement les chlorhydrates.

L'invention comprend également un procédé pour préparer un composé de formule (I), ce procédé comprenant :

- 25 (A) la réaction d'un composé de formule (II)



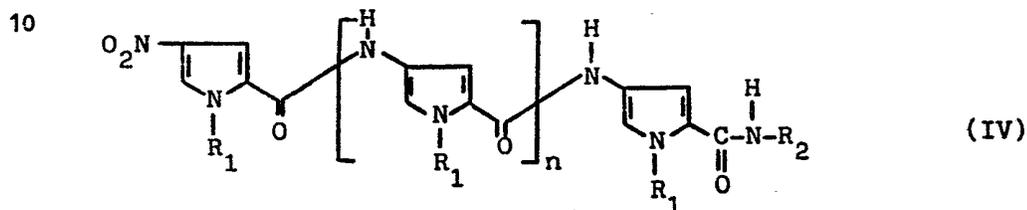
- 30 dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus, mais la restriction (iii) ne s'applique pas, et q est un nombre de 1 à 5,

avec un composé de formule (III) :



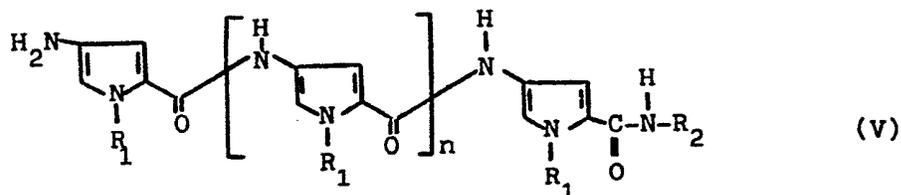
- 5 dans laquelle R_1 a les significations indiquées ci-dessus et Z est un groupe éliminable, la réaction donnant un composé de formule (I) dans laquelle R représente $-\text{NO}_2$;
ou bien

(B) la réduction d'un composé de formule (IV) :



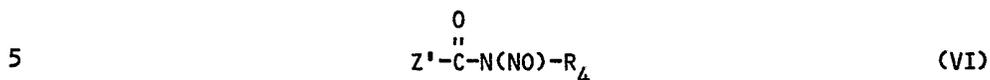
- 15 dans laquelle n , R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus, avec la restriction que n ne peut représenter 0 ou 1 lorsque chacun des symboles R_1 représente un groupe méthyle et que R_2 représente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, la réaction donnant un composé de formule (I) dans laquelle R représente $-\text{NH}_2$;
ou bien

20 (C) la formylation d'un composé de formule (V) :



- 25 dans laquelle n , R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus, mais la restriction (iii) ne s'applique pas, ce qui donne un composé de formule (I) dans laquelle R représente $-\text{NH}-\text{CHO}$; ou bien

(D) la réaction d'un composé de formule (V)
 dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les significations indiquées ci-dessus,
 avec un composé de formule (VI) :



dans laquelle R_4 a les significations indiquées ci-dessus et
 Z' représente un groupe éliminable,
 ce qui donne un composé de formule (I) dans laquelle R représente
 $-NHR_3$ et R_3 représente $-\text{CON}(\text{NO})R_4$, R_4 ayant les significations
 10 indiquées ci-dessus ; ou bien

(E) la réaction d'un composé de formule (V)
 dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les significations indiquées ci-dessus,
 avec un composé de formule (VII) :

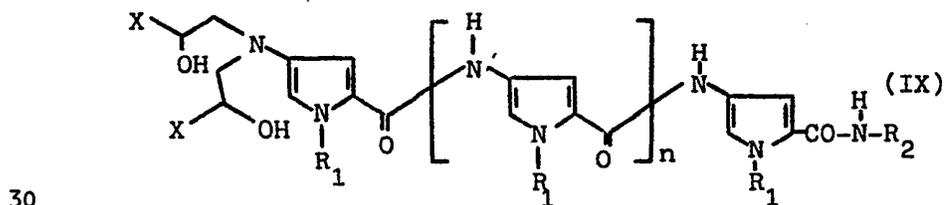


dans laquelle R_5 , m et Z ont les significations indiquées ci-dessus,
 ce qui donne un composé de formule (I) dans laquelle R représente
 $-NHR_3$ et R_3 représente $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m-R_5$, m et R_5 ayant les significations
 indiquées ci-dessus, ou bien

(F) la réaction d'un composé de formule (V)
 20 dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les significations indiquées ci-dessus,
 avec un composé de formule (VIII) :



dans laquelle X peut représenter l'hydrogène, un groupe alkyle en
 25 C_1-C_2 ou halogénométhyle, ce qui donne un composé de formule (IX) :



dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les significations indiquées ci-dessus et chacun des symboles X a la signification correspondant à celle du symbole X de la formule (VIII), en faisant suivre de la transformation d'un composé de formule (IX) en un composé de formule (I)

5

dans laquelle R représente $\begin{array}{c} \diagup R_6 \\ -N \\ \diagdown R_7 \end{array}$, R_6 et R_7 ayant les significations

indiquées ci-dessus ; après quoi, si on le désire, on modifie le substituant R_2 dans un composé de formule (I) ci-dessus, 10
sujet ou non aux restrictions indiquées ci-dessus, de manière à obtenir un composé de formule (I) dans laquelle le substituant R_2 est différent, et/ou, si on le désire, on salifie un composé de formule (I) ou on obtient un composé libre à partir d'un sel et/ou, si on le désire, on sépare un mélange d'isomères de formule (I) en 15
les isomères individuels.

Le groupe éliminable Z des composés (III) et (VII) peut consister par exemple en un atome d'halogène tel que le chlore ou le brome, ou un groupe imidazolyle ou phénoxy.

20 Le groupe éliminable Z' des composés (VI) peut consister par exemple en un groupe azido ou trichlorophénoxy ou succinimido-N-oxy.

La réaction entre un composé de formule (II) et un composé de formule (III) est de préférence effectuée en présence d'un solvant et également, de préférence, avec un excès du composé 25
de formule (III), par exemple avec environ 1,1 à 2 moles du composé (III) pour 1 mole du composé (II).

Le solvant est de préférence un solvant organique inerte choisi parmi les dialkylsulfoxydes, comme le diméthylsulfoxyde, les dialkylamides d'acides aliphatiques, par exemple le diméthyl- 30
formamide, les amines hétérocycliques comme la pyridine, les alcools aliphatiques et également l'eau. Le diméthylformamide est un solvant particulièrement apprécié. La température de réaction peut aller de -50°C à $+50^\circ\text{C}$ environ. La durée nécessaire pour la réaction peut varier dans l'intervalle approximatif de 0,5 à 24 heures.

35 La réduction d'un composé de formule (IV) peut être effectuée par exemple par hydrogénation catalytique selon des modes

opératoires connus, à l'aide par exemple du palladium sur charbon, du platine, du rhodium ou du nickel de Raney en tant que catalyseur. La réduction peut être effectuée par exemple à température ambiante et à pression atmosphérique dans un solvant inerte, par exemple l'éthanol, le méthanol ou le diméthylformamide, en présence de palladium à 10 % sur charbon.

La formylation d'un composé de formule (V) peut être effectuée par exemple avec l'anhydride mixte de l'acide formique et de l'acide acétique, facultativement en présence d'une amine tertiaire telle que la pyridine, la triéthylamine ou la diméthylaniline, comme décrit par exemple dans le brevet britannique n° 1 061 639 ; ou avec le N-formylimidazole obtenu à partir du carbonylimidazole et de l'acide formique comme décrit par exemple dans J. Org. Chem. (1985) 50, 3774-3779 ; ou à l'aide du formamide et du formiate d'éthyle comme décrit par exemple dans Gazz. Chim. Ital. 99, 632 (1967).

La réaction entre un composé de formule (V) et un composé de formule (VI) est de préférence effectuée en présence d'un solvant et également, de préférence, avec un excès du composé de formule (VI), par exemple avec environ 1,1 à 2 moles du composé (VI) pour 1 mole du composé (V). Le solvant est de préférence un solvant organique inerte choisi par exemple parmi les dialkylsulfoxydes tels que le diméthylsulfoxyde, les dialkylamides d'acides aliphatiques tels que le diméthylformamide ou le diméthylacétamide, le triamide de l'acide phosphorique ou l'hexaméthylphosphoramide ou encore, par exemple, le dioxanne ou le diméthoxyéthane. Le diméthylformamide (DMF) est le solvant le plus apprécié. La température de réaction peut aller de -10 à 25°C environ ; la température de 0°C est particulièrement appréciée.

La durée nécessaire pour la réaction peut varier dans l'intervalle d'environ 0,5 à 6 heures.

De même, la réaction entre un composé de formule (V) et un composé de formule (VII) est de préférence effectuée en présence d'un solvant et également, de préférence, à l'aide d'un excès du composé de formule (VII), par exemple avec environ 1,1 à 2 moles du composé (VII) par mole du composé (V). Le solvant est

de préférence un solvant organique inerte choisi parmi les dialkylsulfoxydes tels que le diméthylsulfoxyde, les dialkylamides d'acides aliphatiques tels que le diméthylformamide, les amines hétérocycliques telles que la pyridine, les alcools aliphatiques et également l'eau.

Le DMF est particulièrement apprécié en tant que solvant.

La température de réaction peut aller d'environ -50 à +50°C. La durée nécessaire pour la réaction peut varier dans l'intervalle approximatif de 0,5 à 24 heures.

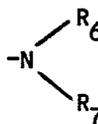
Lorsque, dans le composé de formule (VIII), X représente un groupe halogénométhyle, il s'agit de préférence d'un groupe chlorométhyle ou bromométhyle.

La réaction entre un composé de formule (V) et un composé de formule (VIII) est de préférence effectuée en présence d'un solvant et également, de préférence, avec un excès du composé de formule (VIII), par exemple d'environ 25 à 50 moles du composé (VIII) par mole du composé (V). Le solvant peut consister par exemple en l'eau, un alcool aliphatique tel que le méthanol ou l'éthanol, un acide carboxylique aliphatique tel que l'acide acétique, un dialkylamide d'acide aliphatique tel que le diméthylformamide, ou un dialkylsulfoxyde tel que le diméthylsulfoxyde, le dioxanne ou le diméthoxyéthane. Le méthanol constitue un solvant particulièrement apprécié.

La température de réaction peut aller de -20 à +25°C environ.

La durée nécessaire pour la réaction peut varier dans l'intervalle approximatif de 2 à 48 heures.

La transformation d'un composé de formule (IX) en un composé de formule (I) dans laquelle R représente le groupe



dans lequel R_6 et R_7 ont les significations indiquées ci-dessus, peut être effectuée par des réactions courantes dans la chimie organique.

Ainsi par exemple, on peut faire réagir un composé de formule (IX) dans laquelle chacun des symboles X représente

l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_2 , avec un agent halogénant tel que par exemple un halogène tel que le chlore ou le brome ou un halogénure de thionyle tel que le chlorure de thionyle, ce qui donne un composé de formule (I) dans laquelle R représente un

5 groupe $-N \begin{array}{l} \diagup R_6 \\ \diagdown R_7 \end{array}$, dans lequel chacun des symboles R_6 et R_7 représente

un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène tel que le chlore ou le brome.

10 De même, on peut faire réagir un composé de formule (IX) dans laquelle X représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_2 avec un acide sulfonique de formule R_8SO_3H , dans laquelle R_8 a les significations indiquées ci-dessus ou bien, mieux encore, avec un dérivé réactif d'un tel acide, par exemple un halogénure de sulfonyle

15 correspondant tel que le chlorure, ou un anhydride ; on obtient un

composé de formule (I) dans laquelle R représente un groupe $-N \begin{array}{l} \diagup R_6 \\ \diagdown R_7 \end{array}$

20 dans lequel chacun des symboles R_6 et R_7 représente un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un groupe $-OSO_2R_8$, dans lequel R_8 a les significations indiquées ci-dessus.

D'autre part, on peut faire réagir un composé de formule (IX) dans laquelle chacun des symboles X représente un

25 groupe halogénométhyle, par exemple chlorométhyle ou bromométhyle, avec une base, ce qui donne un composé de formule (I) dans laquelle

R représente un groupe $-N \begin{array}{l} \diagup R_6 \\ \diagdown R_7 \end{array}$, dans lequel chacun des symboles R_6

et R_7 représente un groupe oxirane-méthyle.

30 La base peut consister soit en une base minérale telle que, par exemple, un hydroxyde de métal alcalin, par exemple de sodium ou de potassium ou un hydroxyde de métal alcalino-terreux, par exemple de calcium ou de magnésium, soit une base organique telle que par exemple une amine aliphatique comme la triméthylamine

35 ou une amine hétérocyclique comme la pyridine, la pipéridine, la morpholine ou la méthylmorpholine.

D'autres composés de formule (I) dans laquelle R

représente un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}_7 \end{array}$ peuvent être préparés à partir d'un

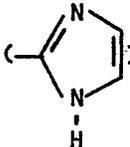
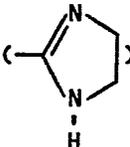
5 composé de formule (IX) par des réactions bien connues en chimie organique et selon des modes opératoires connus.

Les modifications du groupe R_2 d'un composé de formule (I) sujet ou non aux restrictions indiquées ci-dessus, en vue d'obtenir un composé de formule (I) dans lequel le substituant R_2 est différent, peuvent être effectuées selon des modes opératoires connus.

Parmi ces modifications, on citera par exemple :

(a') dans un substituant R_2 consistant en un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$

15 terminé par un groupe amidino ($\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{-C} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array}$), on convertit le groupe amidino en un hétérocycle, par exemple un cycle

20 2-imidazole () ou 2-imidazoline () ou en un groupe carboxy ;

(b') dans un substituant R_2 consistant en un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$ se terminant par un groupe -COOH , on peut convertir le

25 groupe -COOH en groupe $\text{-CH}_2\text{OH}$; et

(c') dans un substituant R_2 consistant en un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$ terminé par un groupe hydroxy libre, on peut convertir le groupe hydroxy libre en un groupe hydroxy glucosylé.

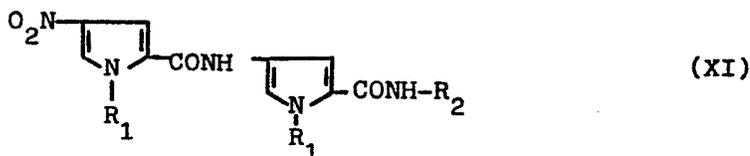
Pour ce qui concerne les modifications mentionnées

30 ci-dessus sous (a'), la conversion du groupe amidino en le cycle 2-imidazole peut être effectuée par exemple par réaction avec le diméthylacétal de l'acétaldéhyde selon un mode opératoire connu, cependant qu'on peut utiliser par exemple l'éthylènediamine pour convertir le groupe amidino en un cycle 2-imidazoline ; la conversion

35 en d'autres hétérocycles peut être réalisée de la même manière par des procédés connus.

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus.

On peut obtenir un composé de formule (II) dans laquelle q est égal à 2 en faisant réagir un composé de formule (II) dans laquelle q est égal à 1 avec un composé de formule (III) ci-dessus, ce qui donne un composé de formule (XI) :



dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus, qui est lui-même soumis à réduction.

De manière analogue, en soumettant un composé de formule (II) dans laquelle q est égal à 2 ou respectivement 3 ou 4, à la même réaction que ci-dessus avec un composé (III), suivie d'une réduction, on obtient un composé correspondant de formule (II) dans laquelle q est égal respectivement à 3, 4 ou 5.

La réduction des dérivés nitrés, par exemple des composés (X) et (XI) ci-dessus, peut être effectuée comme indiqué plus haut pour la réduction des composés (IV).

Les conditions de la réaction entre les composés (II) et les composés (III) ont déjà été décrites plus haut.

Les composés de formule (III) sont connus ou peuvent être préparés par des procédés connus à partir de composés connus.

Les composés de formule (IV) peuvent être obtenus par réaction entre les composés (II) et les composés (III).

Les composés de formule (V) peuvent être obtenus par réduction des composés (IV).

Les composés de formule (VI) sont connus et peuvent être préparés par exemple comme décrit dans J. Med. Chem. (1982), 25, 178-182.

Les composés de formule (VII) et (VIII) sont connus également ou peuvent être préparés par des procédés connus à partir de composés connus. En particulier, par exemple, les composés de formule (VII) existent dans le commerce ou peuvent être préparés

par activation des dérivés carboxylés apparentés, selon un mode opératoire classique.

Les composés (VIII) existent en général dans le commerce.

5 Les composés de formule (X) peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule (III) avec un composé de formule (XII) :



10 dans laquelle R_2 a les significations indiquées ci-dessus, selon par exemple les conditions habituelles décrites en chimie organique pour l'acylation des amines.

Les composés de formule (XII) sont connus ou existent dans le commerce.

15 Comme on l'a déjà signalé, l'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (IA) ci-dessus en tant que substance active.

20 Une classe particulière de compositions selon l'invention (qu'on appellera ci-après classe C) consiste en les compositions pharmaceutiques comprenant un véhicule et/ou diluant acceptable pour l'usage pharmaceutique et, en tant que substance active, un composé de formule (IA) ci-dessus dans laquelle, tenu compte de la restriction mentionnée ci-dessus sous (i), n est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ;

R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant :

25 a') $-CON(NO)R_4$, R_4 représentant un groupe alkyle en C_1-C_4 non substitué ou substitué par un halogène ; ou bien

30 b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, R_5 représentant un halogène, un groupe oxirannyle, méthyloxirannyle, aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de cétone ou lactone alicyclique α,β -insaturée, et m est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ; ou bien

35 b) $-N \begin{array}{l} \diagup R_6 \\ \diagdown R_7 \end{array}$, R_6 et R_7 étant identiques et représentant

chacun un groupe oxiranne-méthyle, aziridine-méthyle ou alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène ou par un groupe $-OSO_2R_8$ dans lequel R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ou phényle, ou bien l'un des symboles R_6 et R_7 représente l'hydrogène et l'autre a l'une des significations qu'on vient de donner ;

chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé, ou un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel composé.

Dans cette classe, les significations préférées pour les divers symboles sont les mêmes que celles indiquées précédemment en référence aux formules (I) et (IA).

Un groupe préféré de composés de formule (IA) dans le cadre de la classe C ci-dessus consiste en les composés de formule (IA) dans laquelle, tenu compte de la restriction mentionnée ci-dessus sous (i),

n est égal à 0, 1 ou 2 ;

R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant :

a') $-CON(NO)R_4$, R_4 étant un groupe alkyle en C_1-C_4 substitué par un halogène, ou bien

b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, R_5 représentant un halogène, un groupe oxirannyle, 1-aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de lactone alicyclique α,β -insaturée, et m est égal à 0, 1 ou 2 ; ou bien

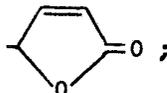
b) $-N \begin{array}{l} \diagup R_6 \\ \diagdown R_7 \end{array}$, R_6 et R_7 étant identiques et représentant

chacun un groupe oxiranne-méthyle, 1-aziridine-méthyle ou un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène ou par un groupe $-OSO_2R_8$ dans lequel R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

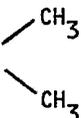
chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique, et leurs sels d'acides acceptables pour l'usage pharmaceutique, en particulier de l'acide chlorhydrique.

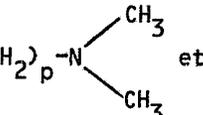
5 Dans le groupe préféré de composés dont il a été question ci-dessus, un groupe alkyle en C_1-C_4 représenté par R_4 est de préférence un groupe méthyle ou éthyle ; un atome d'halogène est de préférence un atome de chlore ; un reste de lactone

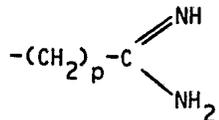
10 alicyclique α,β -insaturée est de préférence un groupe  ;

un groupe alkyle en C_2-C_4 représenté par R_6/R_7 est de préférence un groupe éthyle ; lorsque R_6 et R_7 représentent des groupes alkyles en C_2-C_4 substitués en position 2 par un halogène, il s'agit de préférence de groupes 2-chloréthyle ; lorsque R_6 et R_7 15 représentent des groupes alkyles en C_2-C_4 substitués en position 2 par un groupe $-OSO_2R_8$ dans lequel R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , il s'agit de préférence de groupes méthanesulfonyloxy-éthyle ; un groupe alkyle en C_1-C_4 représenté par R_1 est de préférence un groupe méthyle ; dans le substituant R_2 , le groupe alkyle en 20 C_1-C_6 est de préférence un groupe alkyle en C_1-C_4 , plus spécialement éthyle ou n-propyle, et le motif basique terminal est de préférence un groupe amino ; mono- ou di-(alkyle en C_1-C_6)amino ; amidino ;

25 un groupe  ; ou un hétérocycle contenant de l'azote ;

Les significations les plus appréciées pour R_2 sont celles qui ont

été données ci-dessus, en particulier  et

30 et  dans lesquels p est un nombre de 1 à 4, plus particulièrement 2 ou 3.

35 Parmi les composés particuliers de formule (IA) les plus appréciés dans le cadre de la classe C ci-dessus, on citera

entre autres ceux qui ont été mentionnés ci-dessus comme préférés pour la classe A, spécialement sous la forme de sels de l'acide chlorhydrique.

Une classe particulière de compositions selon l'invention (ci-après classe D) consiste en les compositions pharmaceutiques comprenant un véhicule et/ou diluant acceptable pour l'usage pharmaceutique et, en tant que substance active, un composé de formule (IA) ci-dessus, dans laquelle, tenu compte de la restriction mentionnée ci-dessus sous (iv), n est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ;

R représente $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$ ou $-\text{NH}-\text{CHO}$; chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ; R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé ; ou un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel composé.

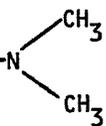
Dans la classe D ci-dessus, les significations préférées pour les divers symboles sont les mêmes que celles qui ont été indiquées ci-dessus en référence aux formules (I) et (IA).

Un groupe préféré de composés de formule (I) dans le cadre de ladite classe D consiste en les composés de formule (IA) dans laquelle

n est égal à 0 ou représente un nombre de 1 à 4 ;

R représente $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$ ou $-\text{NHCHO}$; chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un substituant choisi dans le groupe consistant en les groupes amino ; mono- et

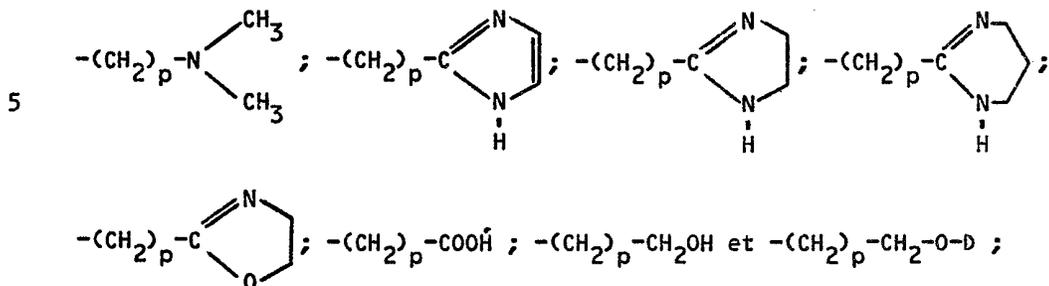
di(alkyle en C_1-C_6)amino ; le groupe $-\text{N}=\text{N}-\text{N}$  ; un hétérocycle

contenant de l'azote ; $-\text{COOH}$; $-\text{CH}_2-\text{OH}$; et $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{D}$, D étant un reste de sucre ou d'amino-sucre,

et leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.

Dans le groupe préféré de composés ci-dessus, un groupe alkyle en C_1-C_4 représenté par R_1 est de préférence un groupe méthyle, et le groupe alkyle en C_1-C_6 du substituant R_2 est de préférence un

groupe alkyle en C₁-C₄, en particulier éthyle ou n-propyle. Parmi les groupes R₂ les plus appréciés, on citera :



10 dans lesquels p est un nombre de 1 à 4, spécialement 2 ou 3, et D a la signification indiquée ci-dessus.

Comme exemples de composés particuliers de formule (IA) contenus en tant que substance active dans les compositions pharmaceutiques de la classe D ci-dessus, on citera les suivants :

- 15 3-[N-méthyl-4-(N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido)pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 20 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 25 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 30 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
5 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-
diméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
10 pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxa-
mido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 15 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-
2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
20 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-
diméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
25 pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-(4-formylamino)pyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-
[2-imidazole] ;
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxa-
mido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(2-
30 imidazoline)] ;
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-
[2-(3,4,5,6-tétrahydropyrimidine)] ;
- 35 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxa-
mido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(4,5-
dihydro)oxazole] ;

acide β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionique ;
 alcool β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propylique ;
 5 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propane-1-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-Lyxohexapyranosyl)oxy]trifluoroacétate ;
 et lorsqu'il y a lieu, leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, spécialement les chlorhydrates.

10 Les composés de formule (IA), principe actif des compositions pharmaceutiques selon l'invention, peuvent être préparés par des procédés connus, par exemple ceux décrits dans les brevets britanniques 1 009 797 et 1 061 639, ainsi que par les procédés décrits ci-dessus dans la présente demande pour la prépa-
 15 ration des composés de formule (I).

Les composés selon l'invention répondant à la formule (IA) peuvent être utiles en tant qu'agents anti-viraux et anti-néoplastiques.

Ils ont par exemple une efficacité remarquable dans
 20 l'inhibition de l'activité reproductrice de virus pathogènes et de protection des cellules des tissus contre les infections virales.

Ainsi par exemple, ils sont actifs contre les virus à ADN tels que par exemple les virus de l'herpès, par exemple herpès simplex et herpès zoster, et les adénovirus, ainsi que
 25 contre les rétrovirus tels que par exemple les virus des sarcomes, par exemple le virus du sarcome murin et les virus des leucémies, par exemple le virus de la leucémie de Friend. Ainsi par exemple, on a soumis des virus de l'herpès, coxsackie et des virus syncytiaux respiratoires à des essais en milieu liquide de la manière suivante :
 30 on a réparti des dilutions en série de deux fois des composés, de 200 à 1,5 mcg/ml, à raison de 0,1 ml/coupelle, avec deux coupelles par dilution, dans des microplaques à 96 coupelles pour culture de tissus.

On a immédiatement ajouté à raison de 0,1 ml/coupelle
 35 des suspensions de cellules (2×10^5 cellules/ml), non infectées, pour contrôle de la cytotoxicité, ou infectées par environ

5 5×10^{-3} TCID₅₀ de virus/cellules. Après 3 à 5 jours d'incubation à 37°C avec 5 % de CO₂, on a examiné les cultures de cellules au microscope et déterminé la dose maximale tolérée (MxTD) et la concentration minimale inhibitrice (MIC). La MxTD est la concentration maximale du composé permettant une croissance de monocouches semblable à celle des témoins par la densité et la morphologie. La MIC est la concentration minimale provoquant une diminution de l'effet cytopathique comparativement aux témoins infectés.

10 Les composés ont été considérés comme actifs lorsque leur indice d'activité calculé par le rapport MxTD/MIC était ≥ 2 .

Ainsi par exemple, pour le composé selon l'invention 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine (code intérieur FCE 24558) dans des essais in vitro, on a trouvé un indice d'activité d'environ 8 sur des cellules Hep n° 2 infectées par herpès simplex et d'environ 4 sur des cellules Hep n° 2 infectées par coxsackie B. Pour la distamycine A, les mêmes essais indiquent un indice d'activité d'environ 4 sur les cellules Hep n° 2 infectées par herpès simplex et un indice d'activité < 1 sur les cellules Hep n° 2 infectées par coxsackie B.

Les composés de formule (IA) selon l'invention ont également des propriétés cytostatiques à l'égard des cellules tumorales de sorte qu'on peut les utiliser par exemple pour inhiber la croissance de tumeurs variées telles que, par exemple, les carcinomes, par exemple carcinome mammaire, le carcinome du poumon, le carcinome de la vessie, le carcinome du colon, les tumeurs ovariennes et endométriques. Parmi les autres néoplasies dans lesquelles les composés selon l'invention trouvent des applications, on citera par exemple les sarcomes, par exemple les sarcomes de tissu mou et des os, et les états malins hématologiques, par exemple les leucémies.

Les composés selon l'invention peuvent être administrés par les voies usuelles, par exemple par voie parentérale, par exemple par injection ou perfusion intraveineuse, par voie intramusculaire, sous-cutanée, en application topique ou par voie orale.

Le dosage dépend de l'âge, du poids et de l'état du patient et de la voie d'administration.

Ainsi par exemple, un dosage approprié pour l'administration à des humains adultes peut aller d'environ 0,1 à 100 mg par dose 1 à 4 fois par jour.

Comme on l'a déjà signalé, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un composé de formule (IA) en tant que substance active, en association avec un ou plusieurs excipients acceptables pour l'usage pharmaceutique.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont habituellement préparées par des modes opératoires classiques et sont administrées sous une forme pharmaceutique appropriée.

Ainsi par exemple, des solutions pour injection ou perfusion intraveineuses peuvent contenir en tant que véhicules par exemple de l'eau stérile ou de préférence, elles peuvent être sous la forme de solutions aqueuses salines isotoniques stériles.

Les suspensions ou solutions pour injection intramusculaire peuvent contenir, avec le composé actif, un véhicule acceptable pour l'usage pharmaceutique, par exemple de l'eau stérile, de l'huile d'olive, de l'oléate d'éthyle, des glycols, par exemple du propylèneglycol, et, si on le désire, une proportion appropriée de chlorhydrate de lidocaïne.

Dans les formes pour applications topiques, par exemple les crèmes, les lotions ou les pâtes à utiliser dans les traitements dermatologiques, la substance active peut être mélangée avec des excipients oléagineux ou émulsifiants classiques.

Les formes solides pour administration orale, par exemple les comprimés et capsules, peuvent contenir, avec le composé actif, des diluants, par exemple du lactose, du dextrose, du saccharose, de la cellulose, de l'amidon de maïs ou de la fécule de pomme de terre ; des lubrifiants, par exemple de la silice, du talc, de l'acide stéarique, du stéarate de magnésium ou de calcium et/ou des polyéthylèneglycols ; des liants, par exemple des amidons, des gommés arabiques, de la gélatine, de la méthylcellulose, de la carboxyméthylcellulose, de la polyvinylpyrrolidone ; des agents désagrégants, par exemple un amidon, de l'acide alginique,

des alginates, de l'amidon-glycolate de sodium ; des mélanges effervescents ; des colorants ; des agents édulcorants ; des agents mouillants, par exemple la lécithine, les polysorbates, les lauryl-sulfates ; et, d'une manière générale, des substances non toxiques et inactives du point de vue pharmacologique qu'on utilise couramment dans les compositions pharmaceutiques. Ces compositions pharmaceutiques peuvent être préparées de manière connue, par exemple par mélange, mise en granulés, mise en comprimés, revêtement par du sucre ou application d'une pellicule de revêtement.

L'invention comprend également un procédé pour préparer une composition pharmaceutique telle que décrite ci-dessus, ce procédé consistant à combiner une proportion efficace de la substance active de formule (IA) avec un véhicule et/ou diluant acceptable pour l'usage pharmaceutique.

En outre, et conformément à l'invention, on a trouvé un procédé pour traiter les infections virales et les tumeurs chez un patient nécessitant un tel traitement, ce procédé consistant à administrer audit patient une composition selon l'invention.

Les abréviations DMSO, THF, CDI, DMF, DCC, DCU et ACOH utilisées ci-après représentent respectivement le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane, le carbonyldiimidazole, le diméthylformamide, le dicyclohexylcarbodiimide, la dicyclohexylurée et l'acide acétique.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter son cadre.

Exemple 1

A une solution aqueuse de N,N-diméthylaminopropylamine (2,03 g dans 40 ml d'eau) et de bicarbonate de sodium (3,36 g) on ajoute à température ambiante sous agitation une solution de 4 g de chlorure de l'acide N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxylique dans 5 ml de benzène. On agite le mélange pendant 2 h à température ambiante, on sature de chlorure de sodium et on extrait par deux fois 50 ml de benzène. On concentre les extraits organiques séchés sous vide et on fait cristalliser le résidu dans l'éther de pétrole léger ; rendement ; 3,5 g de 3-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine pure, aiguilles blanches fondant à 118-120°C.

RMN (DMSO-d₆) : δ 1,60 (2H, m) ; 2,12 (6H, s) ; 3,23 (2H, t) ;
3,20 (2H, m) ; 3,88 (3H, s) ; 7,37 (1H, d) ;
8,08 (1H, dl) ; 8,35 (1H, tl).

Exemple 2

5 On dissout 3,4 g du composé de l'exemple 1 dans 40 ml
d'éthanol et 20 ml d'acide chlorhydrique dilué et on réduit sur un
catalyseur à 5 % de palladium sur charbon sous une pression d'hydro-
gène de 3,5 bar dans un appareil de Parr. On ajoute 20 ml d'eau et
on filtre le catalyseur. On concentre la solution et on redissout
10 le résidu dans 40 ml d'eau. On ajoute 4 g de bicarbonate de sodium
puis une solution de 2,8 g du chlorure de l'acide N-méthyl-4-
nitropyrrole-2-carboxylique dans 20 ml de benzène. On agite le
mélange pendant 2 h environ à température ambiante puis on extrait
par le chloroforme. On concentre les extraits organiques séchés
15 sous vide et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne
(chloroforme/éthanol à 95 % / NH₄OH, 75:25:0,6) ; on obtient 4,7 g
de 3-[N-méthyl-4-(N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido)pyrrole-
2-carboxamido]propyldiméthylamine à l'état de substance solide
jaune fondant à 178-180°C.

20 RMN (CDCl₃) δ : 1,74 (2H, m) ; 2,30 (6H, s) ; 2,49 (2H, t) ;
3,44 (2H, m) ; 3,88 (3H, s) ; 3,99 (3H, s) ;
6,58 (1H, d) ; 7,21 (1H, d) ; 7,38 (1H, d) ;
7,6 (1H, l) ; 8,80 (1H, sl).

25 Par un mode opératoire analogue, on a pu obtenir les
composés suivants :

3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine
fondant à 175°C (décomposition) ;

30 RMN (DMSO-d₆) δ : 1,63 (2H, m) ; 2,22 (6H, s) ; 2,38 (2H, t) ;
3,16 (2H, dt) ; 3,80 (3H, s) ; 3,85 (3H, s) ;
3,87 (3H, s) ; 3,97 (3H, s) ; 6,80-7,30 (6H, m) ;
7,59 (1H, d) ; 8,04 (1H, t) ; 8,16 (1H, d) ;
9,84 (1H, sl) ; 9,95 (1H, sl) ; 10,26 (1H, sl) ;

35 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
2-carboxamido]propyldiméthylamine, fondant à 195°C (décomposition) ;

RMN (DMSO-d₆) δ : 1,64 (2H, m) ; 2,13 (6H, s) ; 2,27 (2H, t) ;
 3,20 (2H, dt) ; 3,80 (3H, s) ; 3,85 (3H, s) ;
 3,88 (3H, s) ; 3,98 (3H, s) ; 6,82 (1H, d) ;
 7,04 (2H, m) ; 7,18 (1H, d) ; 7,26 (2H, d) ;
 5 7,58 (1H, d) ; 8,18 (1H, d) ; 8,02 (1H, t) ;
 9,86 (1H, s) ; 9,94 (1H, s) ; 10,25 (1H, s) ;
 chlorhydrate de β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxa-
 mido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide ;
 chlorhydrate de β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-
 10 2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propio-
 namidine ;
 chlorhydrate de β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
 nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxa-
 mido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide.

15 Exemple 3

On hydrogène 900 mg de chlorhydrate de β-[N-méthyl-4-
 [N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pro-
 pionamide , en solution dans 150 ml d'éthanol, 75 ml d'eau et
 9 ml d'HCl 2N à l'appareil de Parr pendant 45 min par l'hydrogène
 20 sous une pression de 3,1 bar à température ambiante sur un catalyseur
 à 10 % de palladium sur charbon. On filtre le catalyseur et on
 évapore le filtrat sous vide ; on obtient 930 mg du dichlorhydrate
 de β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
 2-carboxamido]propionamide brut. On redissout le résidu dans
 25 60 ml d'alcool méthylique, on refroidit à -20°C et on chauffe avec
 12 ml d'oxyde d'éthylène. Au bout de 15 min, on laisse monter en
 température puis on abandonne le mélange à température ambiante
 pendant la nuit. On évapore la solution à sec ; après chromatographie
 sur SiO₂ lavé par HCl, on obtient 800 mg de chlorhydrate de β-[N-
 30 méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis-(2-hydroxyéthylamino)]pyrrole-2-
 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide pur ;
 spectre de masse : m/e 419 (M⁺) ; 420 (M⁺+1) ;
 RMN de ¹H (diméthyl-d₆ sulfoxyde) δ : 2,63 (2H, t) ; 2,90-3,80
 (10H, m) ; 4,55 (2H, l) ; 6,30 (1H, d) ; 6,52 (1H, d) ;
 35 6,92 (1H, d) ; 7,12 (1H, d) ; 8,20 (1H, t) ; 8,70 (2H, sl) ;
 9,01 (2H, sl) ; 9,63 (1H, s) ;

U.V. (EtOH 95 %) : λ_{\max} 245, $\epsilon = 16\ 352$
 λ_{\max} 292, $\epsilon = 15\ 070$

Par un mode opératoire analogue, on a pu obtenir les composés suivants :

- 5 chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-hydroxyéthyl-amino)]pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-hydroxyéthyl-amino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 10 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-hydroxyéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-hydroxyéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine.
- 15

Exemple 4

- On refroidit au bain de glace sous agitation une solution de 717 mg de chlorhydrate de β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-hydroxyéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide dans 10 ml de pyridine sèche et on traite en atmosphère d'azote par 2,7 ml d'une solution 1,27 M de chlorure de méthanesulfonyle dans la pyridine en agitant à 5°C pendant 45 min. On arrête la réaction par de l'alcool méthylique et on
- 25 laisse revenir à température ambiante puis on évapore à sec. On chromatographie le produit brut sur de la silice ; on obtient 440 mg de chlorhydrate de β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloréthyl-amino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide.
- 30 RMN de ^1H (diméthyl- d_6 sulfoxyde) δ : 2,63 (2H, t) ; 3,30-3,80 (10H, m) ; 3,78 (3H, s) ; 3,81 (3H, s) ; 6,42 (1H, d) ; 6,55 (1H, d) ; 6,92 (1H, d) ; 7,17 (1H, d) ; 8,20 (1H, t) ; 8,70 (2H, sl) ; 9,02 (2H, sl) ; 9,68 (1H, s) ;

U.V. (EtOH 95 %) : λ_{\max} 245, $\epsilon = 17\ 373$;
 λ_{\max} 293, $\epsilon = 15\ 450$.

On a pu obtenir par un mode opératoire analogue les composés suivants :

- 5 chlorhydrate de β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis-(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
- chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- 10 RMN (DMSO- d_6) δ : 2,63 (2H, t) ; 3,20-3,9 (10H, m) ; 3,80-3,85 (3H, s) ; 6,46 (1H, d) ; 6,58 (1H, d) ; 6,90-7,30 (6H, m) ; 8,20 (1H, t) ; 8,73 (2H, l) ; 9,00 (2H, l) ; 9,70 (1H, sl) ; 9,90 (2H, s) ;
- chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis-(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- 15 chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-diméthylamine ;
- 20 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-diméthylamine ;
- chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-diméthylamine.
- 25

Exemple 5

- 30 A une solution refroidie à la glace de 0,404 g de dichlorhydrate de β -[N-méthyl-4-(N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido)pyrrole-2-carboxamido]propionamidine dans 5 ml de DMF et 320 mg de 2,4,5-trichlorophényl-N-méthyl-N-nitrosocarbamate [préparé comme décrit dans J. Med. Chem. 25, 178 (1982)], on ajoute goutte à goutte une solution de 0,164 ml de diisopropyl-éthylamine dans 8 ml de DMF. On agite la solution pendant 1 h à 0°C.
- 35 On concentre le mélange de réaction sous vide et on purifie le

résidu par chromatographie sur colonne ; rendement : 251 mg de chlorhydrate de β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitroso-uréido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine.

U.V. (EtOH 95 %) : λ_{\max} 241, $\epsilon = 21\ 611$

5 λ_{\max} 293, $\epsilon = 28\ 207$

I.R. (KBr) : cm^{-1} 3500-2800 ; 2500-2200 ; 1450 ; 970 ; 650

RMN (DMSO- d_6) δ : 2,59 (2H, m) ; 3,15 (3H, s) ; 3,48 (2H, m) ;
3,79 (3H, s) ; 3,85 (3H, s) ; 7,01-7,31 (4H, m) ;
8,61 (2H, l) ; 8,97 (2H, l) ; 9,91 (2H, l) ;
10,61 (1H, sl).

10

On a pu obtenir par un mode opératoire analogue les composés suivants :

chlorhydrate de β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine,

15

RMN (DMSO- d_6) δ : 2,61 (2H, t) ; 3,50 (2H, m) ; 3,69 (2H, t) ;
3,81 (3H, s) ; 3,87 (3H, s) ; 4,19 (2H, t) ;
6,90-7,25 (4H, m) ; 8,19 (1H, t) ; 8,55-10,72
(6H, m) ;

20

chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-méthyl-3-nitroso-uréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

25

RMN (DMSO- d_6) δ : 1,84 (2H, m) ; 2,70 (6H, s) ; 2,90-3,90 (6H, m) ;
3,81 (3H, s) ; 3,87 (3H, s) ; 4,18 (2H, t) ;
6,85-7,30 (4H, m) ; 8,15 (1H, t) ; 8,93-9,75
(3H, m) ;

30

chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitrosouréido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

RMN (DMSO- d_6) δ : 1,80 (2H, m) ; 2,53 (6H, s) ; 2,78 (2H, m) ;
3,18 (3H, s) ; 3,20 (2H, m) ; 3,80 (3H, s) ;
3,85 (3H, s) ; 3,88 (3H, s) ; 6,85-7,25 (6H, m) ;
8,10 (1H, t) ; 9,85-10,70 (3H, m) ;

35

chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

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

chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitrosouréido)-pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;

10 chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;

chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitrosouréido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

15 RMN (DMSO-d₆) δ : 1,90 (2H, m) ; 2,73 (6H, s) ; 3,19 (3H, s) ;
3,82 (3H, s) ; 3,84 (3H, s) ; 3,85 (3H, s) ;
3,86 (3H, s) ; 6,90-7,30 (8H, m) ; 8,13 (1H, t) ;
9,88-10,70 (4H, m) ;

chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

20 RMN (DMSO-d₆/CDCl₃) δ : 1,90 (2H, m) ; 2,60 (6H, s) ; 2,85 (2H, t) ;
3,15-4,00 (16H, m) ; 4,22 (2H, t) ;
25 6,80-7,30 (8H, m) ; 8,00 (1H, t) ; 9,63
(1H, sl) ; 9,70 (1H, s) ; 9,77 (1H, s) ;
10,48 (1H, s) ;

chlorhydrate de β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)-pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide ;

30 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)-pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine.

35 Exemple 6

A une solution de 765 mg d'acide (2R,3R)-3-méthyl-oxiranne-carboxylique dans 20 ml de THF sec, refroidie à -20°C,

on ajoute 0,825 ml de N-méthylmorpholine puis 0,920 ml de chlorure de pivaloyle. On agite la suspension obtenue pendant 20 min à -20°C puis on coule le tout dans une solution refroidie de 2,6 g de dichlorhydrate de la 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-amino-
 5 pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-propyldiméthylamine dans 50 ml de DMF et 0,4 g de bicarbonate de sodium. On agite le mélange pendant 30 min à 0°C puis pendant 4 h à température ambiante. On évapore les solvants à sec sous vide et on chromatographie le résidu sur silice (solvant : CHCl₃/CH₃OH/HCl_{2N},
 10 100:100:1) ; on obtient 1,4 g du chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-méthyl-(2R,3R)oxirannecarboxamido]-pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-propyldiméthylamine.

RMN (DMSO-d₆) δ : 1,25 (3H, d) ; 3,3 (1H, m) ; 3,60 (1H, d) ;
 15 [J = 4,7 Hz (cis)].

On peut obtenir par un mode opératoire analogue les composés suivants :

- chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)-
 pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
 20 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 chlorhydrate de β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)-
 pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
 25 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)-pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 30 chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)-pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
 35 propyldiméthylamine ;
 chlorhydrate de β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthylloxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;

- chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthoxyirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthoxyirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
- 5 pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(3-méthoxyirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
- 10 (3-méthoxyirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- chlorhydrate de β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide ;
- chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 15 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- 20 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- chlorhydrate de β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide ;
- 25 chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
- 30 carboxamido]propyldiméthylamine ;
- chlorhydrate de N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
- 35 [1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine.

Exemple 7

A une solution de 2,3 g de dichlorhydrate de la
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]-
 pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine
 5 dans 200 ml d'eau et 1,5 g de bicarbonate de sodium, on ajoute
 sous agitation à température ambiante une solution de 1,0 g de
 chlorure de l'acide N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxylique dans
 25 ml de THF.

On porte le mélange au reflux sous agitation pendant
 10 2 h.

On évapore le mélange de réaction sous vide, on
 reprend le résidu par l'eau, on règle à pH 13 par NaOH 2N et on
 extrait par un mélange CHCl_3 /méthanol, 70:30. On concentre les
 extraits organiques secs sous vide et on purifie le résidu par
 15 chromatographie sur colonne (CHCl_3 /méthanol/ NH_4OH , 70:30:1) ; on
 obtient 2,6 g de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-
 4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine à l'état de
 substance solide jaune fondant à 195°C (décomposition) ;

20 RMN (DMSO-d_6) δ : 1,64 (2H, m) ; 2,13 (6H, s) ; 2,27 (2H, t) ;
 3,20 (2H, dt) ; 3,80 (3H, s) ; 3,85 (3H, s) ;
 3,88 (3H, s) ; 3,98 (3H, s) ; 6,82 (1H, d) ;
 7,04 (2H, m) ; 7,18 (1H, d) ; 7,26 (2H, d) ;
 7,58 (1H, d) ; 8,18 (1H, d) ; 8,02 (1H, t) ;
 25 9,86 (1H, s) ; 9,94 (1H, s) ; 10,25 (1H, s).

On a pu obtenir par un mode opératoire analogue les
 composés suivants :

3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
 nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxa-
 30 mido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

RMN (DMSO-d_6) δ : 1,68 (2H, m) ; 2,32 (6H, s) ; 3,81 (3H, s) ;
 3,88 (9H, s) ; 3,97 (3H, s) ; 6,8-7,3 (8H, m) ;
 7,60 (1H, d) ; 8,04 (1H, t) ; 8,18 (1H, d) ;
 9,85-10,27 (4H, l, ss, NH) ; et

35 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
 [N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-

pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

5 RMN (DMSO-d₆) δ : 1,68 (2H, m) ; 2,32 (6H, s) ; 3,81 (3H, s) ;
3,88 (9H, sl) ; 3,97 (3H, s) ; 6,8-7,3 (8H, m) ;
7,60 (1H, d) ; 8,04 (1H, tl) ; 8,18 (1H, d) ;
9,85-10,27 (4H, l, ss, NH).

Exemple 8

10 On dissout 800 mg de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-
diméthylamine dans un mélange de 70 ml de méthanol, 30 ml d'eau
et 3 ml d'HCl 1N et on réduit sur un catalyseur à 10 % de palladium
sur charbon sous une pression d'hydrogène de 3,5 bar.

15 On filtre le catalyseur, on concentre la solution
sous vide et on fait cristalliser le résidu dans un mélange acétate
d'éthyle/éthanol ; on obtient 760 mg du dichlorhydrate de
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
carboxamido]propyldiméthylamine,

20 RMN (DMSO-d₆) δ : 1,88 (2H, m) ; 2,72 (6H, s) ; 3,81 (3H, s) ;
3,85 (3H, s) ; 3,86 (3H, s) ; 3,90 (3H, s) ;
6,9-7,3 (8H, m) ; 8,13 (1H, tl) ; 8,87 (1H, sl) ;
9,91 (1H, sl) ; 10,09 (1H, sl) ; 10,2 (3H, l, NH⁺).

25 On a pu obtenir par un mode opératoire analogue les
composés suivants :
dichlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxa-
mido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
dichlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-
2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-
30 diméthylamine ;
dichlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-
diméthylamine ; et
35 dichlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-

carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine.

Exemple 9

- On ajoute 150 mg de bicarbonate de sodium à une
- 5 solution de dichlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine (500 mg dans 25 ml de méthanol anhydre) et on agite la suspension pendant 1 h à température ambiante.
- 10 On refroidit le mélange de réaction à -40°C et on ajoute goutte à goutte en 15 min une solution de N-formylimidazole dans le THF (préparée comme décrit dans JOC (1985), 50, 3774-3779 en partant de 1,625 g de CDI, 0,38 ml d'acide formique et 15 ml de THF anhydre).
- 15 On laisse la température remonter à 10°C en 60 min.
- On évapore le mélange de réaction sous vide et on chromatographie le résidu sur silice ; on obtient 460 mg de chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine pur à l'état
- 20 de substance solide jaune.
- RMN (DMSO-d₆) δ : 1,90 (2H, m) ; 2,72 (6H, s) ; 3,84 (12H, sl) ; 6,8-7,3 (8H, m) ; 8,12 (1H, tl) ; 8,13 (1H, d) ; 9,88 (3H, sl) ; 10,04 (1H, sl).
- 25 On a obtenu par un mode opératoire analogue les composés suivants :
- dichlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 30 dichlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ; et également
- 35

chlorhydrate de 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine.

5 Exemple 10

On traite une solution de 2 g de chlorhydrate de la distamycine A dans 60 ml de méthanol par 0,5 ml de diméthylacétal de l' aminoacétaldéhyde et on laisse reposer à température ambiante pendant 5 h. On ajoute alors un complément de 10 % de diméthyl-
10 acétal de l' aminoacétaldéhyde et on porte la solution au reflux pendant 16 h. On élimine le solvant sous vide et on redissout le produit brut dans 100 ml d' une solution aqueuse 1N d' acide oxalique puis on maintient à 70°C pendant 4 h.

On évapore la solution aqueuse à sec et on lave le
15 résidu solide à quelques reprises par l' acétone, on recueille et on traite par un excès d' une solution alcoolique 3,5 N d' HCl.

On élimine le solvant sous vide et on reprend le produit brut dans l' acétone, on filtre et on recueille ;
rendement : 1,1 g (52,5 %) de chlorhydrate du β -[N-méthyl-4-
20 [N-méthyl-4-[N-méthyl-(4-formylamino)pyrrole-2-carboxamido]-pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-imidazole].
RMN (DMSO-d₆) δ : 2,83 (2H, tL) ; 3,50 (2H, m) ; 3,82 (3H, s) ;
3,85 (6H, s) ; 6,80-7,25 (8H, m) ; 8,10 (1H, tL) ;
8,13 (1H, sL) ; 9,87 (2H, sL) ; 10,00 (1H, sL).

25 Exemple 11

On traite une solution de 200 mg de chlorhydrate de la distamycine A dans 4 ml de méthanol par 0,1 ml d' éthylène-
diamine. On maintient la solution à température ambiante pendant une nuit puis on évapore sous vide. On reprend le résidu dans 30 ml
30 d' acétone, on agite pendant 30 min et on filtre ; on obtient 20 mg de chlorhydrate de β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(2-imidazoline)],

35 RMN (DMSO-d₆) δ : 2,68 (2H, tL) ; 3,52 (2H, dL) ; 3,76 (4H, sL) ;
3,80 (3H, s) ; 3,83 (6H, s) ; 6,8-7,3 (6H, m) ;
8,12 (1H, d) ; 8,27 (1H, tL) ; 9,90 (2H, sL) ;
10,11 (1H, sL).

On a obtenu par un mode opératoire analogue les composés suivants :

chlorhydrate de β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylamino-pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(3,4,5,6-tétrahydropyrimidine)],

5 RMN (DMSO-d₆) δ : 1,75 (2H, m) ; 2,60 (2H, t) ; 3,00-3,70 (6H, m) ;
3,81 (3H, s) ; 3,84 (6H, s) ; 6,80-7,30 (6H, m) ;
8,12 (1H, d) ; 8,25 (1H, t) ; 9,90 (2H, s) ;
10,15 (1H, s) ; et

10 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(4,5-dihydro)-oxazole],

15 RMN (DMSO-d₆) δ : 2,42 (2H, t) ; 3,42 (2H, m) ; 3,5-4,40 (4H, m) ;
3,80 (3H, s) ; 3,85 (6H, s) ; 6,80-7,30 (6H, m) ;
8,00 (1H, t) ; 8,15 (1H, d) ; 9,90 (2H, s) ;
10,00 (1H, s).

Exemple 12

On porte au reflux pendant 8 h une solution de 2 g de chlorhydrate de la distamycine A dans 100 ml de méthanol et 8 ml
20 de NaOH à 20 % (d = 1,22). On ajoute à la solution froide 8 ml d'HCl aqueux à 23 %.

On concentre le mélange obtenu sous vide : une substance solide rouge précipite ; on la filtre et on sèche à l'étuve à 40° sous vide.

25 On redissout la substance solide rouge (1,9 g) dans 66 ml de formamide et 6,6 ml de formiate d'éthyle. On porte la solution au reflux pendant 2 h. On concentre à sec sous haut vide (0,1 mm Hg) et on purifie le résidu huileux sur silice (CHCl₃/méthanol/HCl 2N, 15:15:0,3) ; on obtient 920 mg d'acide β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionique,

30 RMN (DMSO-d₆) δ : 2,36 (2H, t) ; 3,40 (2H, m) ; 3,80 (9H, sl) ;
6,8-7,3 (6H, m) ; 7,84 (1H, t) ; 8,12 (1H, d) ;
9,89 (1H, sl) ; 9,94 (1H, sl) ; 10,20 (1H, sl).

35 Exemple 13

On dissout 1,9 g d'acide β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-

pyrrole-2-carboxamido]propionique dans 20 ml de DMF et on traite par 600 mg de N-hydroxysuccinimide et 1,2 g de DCC. On agite le mélange à température ambiante pendant 7 h. On filtre la DCU et on distille le DMF à 35°C sous vide. On redissout le résidu circieux dans le DMF et on refroidit à 5°C au bain de glace. On ajoute goutte à goutte une solution de 0,3 g de NaBH₄ dans 5 ml d'eau et on agite à 5°C pendant 2 h. On détruit l'excès de NaBH₄ par AcOH et on concentre le mélange sous vide.

On purifie le résidu sur silice (CHCl₃/méthanol, 9:1) ; on obtient 0,52 g d'alcool β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propylique,

RMN (DMSO-d₆) δ : 1,67 (2H, m) ; 3,80 (3H, s) ; 3,86 (6H, s) ; 4,4 (1H, tl) ; 6,84 (1H, d) ; 6,91 (1H, d) ; 7,05 (1H, d) ; 7,21 (3H, m) ; 7,92 (1H, tl) ; 8,12 (1H, d) ; 9,85 (1H, sl) ; 9,88 (1H, sl) ; 10,02 (1H, sl).

Exemple 14

A une solution de 469 mg d'alcool β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propylique dans 10 ml de DMF, refroidie à 0°C on ajoute sous agitation en atmosphère d'azote en une fois 536 mg de 1-désoxy-1-β-chloro-3,4-bis-trifluoracétyl-daunosamine. Dans la solution obtenue, on coule goutte à goutte une solution de 385 mg d'Ag (CF₃SO₃) dans 5 ml de DMF. On agite la suspension pendant 1 h à 0°C puis on filtre, on traite la solution avec 10 ml de NaOH 2N puis on agite pendant 3 h à 0°C. On filtre à nouveau et on évapore la solution à sec sous vide. On chromatographie le résidu sur Al₂O₃ acide (CHCl₃/méthanol, 9:1) ; on obtient 230 mg de 1-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-lyxo-hexapyranosyl)-oxy]trifluoracétate du 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propane,

RMN (DMSO-d₆) δ : 1,08 (3H, d) ; 1,74 (4H, m) ; 3,81 (3H, s) ; 3,85 (6H, s) ; 4,83 (1H, sl) ; 5,40 (1H, d) ; 6,8-7,3 (6H, m) ; 7,95 (1H, tl) ; 8,12 (1H, d) ;

~ 8[3H, tL (NH₃⁺)] ; 9,85 (1H, sL) ; 9,88 (1H, sL) ;
10,04 (1H, sL).

Exemple 15

On peut préparer des comprimés pesant chacun 0,250 g
5 et contenant 50 ml de la substance active en opérant de la manière
suivante :

composition (pour 10 000 comprimés)

3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitro- pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2- 10 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl diméthylamine	500 g
lactose	1 400 g
amidon de maïs	500 g
talc	80 g
stéarate de magnésium	20 g

15 On mélange la 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl diméthylamine, le lactose
et la moitié de l'amidon de maïs ; on refoule le mélange au travers
d'un tamis à ouverture de maille de 0,5 mm. On met par ailleurs
20 10 g d'amidon de maïs en suspension dans 90 ml d'eau chaude et on
utilise l'empois obtenu pour mettre la poudre à l'état de granulés.
On sèche les granulés, on fait passer sur un tamis à ouverture de
maille de 1,4 mm puis on ajoute le restant de l'amidon, le talc et
le stéarate de magnésium, on mélange avec soin et on met à l'état
25 de comprimés.

Exemple 16

On peut préparer de la manière suivante des capsules
contenant chacune 0,200 g et 20 mg de substance active :

Composition pour 500 capsules :

30 chlorhydrate du β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4- (4-formylamino)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxa- mido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-imidazole]	10 g
lactose	80 g
amidon de maïs	5 g
35 stéarate de magnésium	5 g

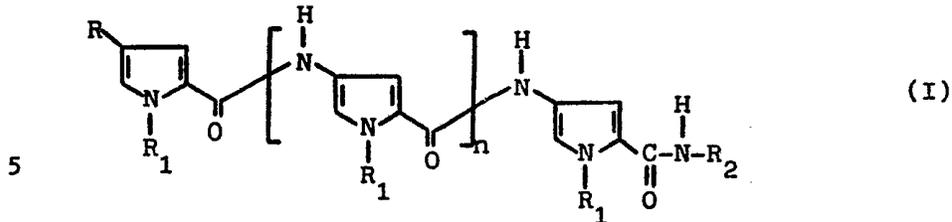
Le mélange peut être introduit dans des capsules de
gélatine dure en deux parties à raison de 0,200 g par capsule.

Exemple 17Composition pour injection intramusculaire à 25 mg/ml

On peut préparer une composition pharmaceutique injectable en dissolvant 25 de 1-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -
5 L-lyxo-hexapyrannosyl)oxy]trifluoracétate de 3-[N-méthyl-4-
[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propane dans 1 000 ml
de propylèneglycol stérile et en introduisant dans des ampoules
de 1 à 5 ml.

REVENDICATIONS

1. Un composé répondant à la formule suivante (I) :



dans laquelle

n est égal à 0 ou est un nombre de 1 à 4 ;

R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant :

10

a') $-CON(NO)R_4$, R_4 représentant un groupe alkyle en C_1-C_4 non substitué ou substitué par un halogène ; ou bien

15

b') $-CO(CH_2)_m R_5$, R_5 représentant un halogène, un groupe oxirannyle, méthyloxirannyle, aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de cétone ou lactone alicyclique α, β -insaturée, et m est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4 ;

20

b) $-N \begin{matrix} / R_6 \\ / R_7 \end{matrix}$, R_6 et R_7 étant identiques et représentant

25

chacun un groupe oxiranne-méthyle, aziridine-méthyle ou alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène ou par un groupe $-OSO_2R_8$, dans lequel R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ou phényle, ou bien l'un des symboles R_6 et R_7 représente l'hydrogène et l'autre a l'une des significations qu'on vient d'indiquer ;

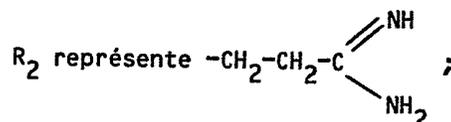
30

c) $-NO_2$;
 d) $-NH_2$; ou bien
 e) $-NH-CHO$;

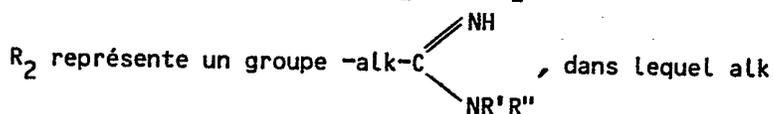
chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé, avec les restrictions que :

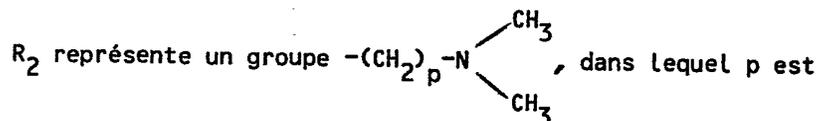
- (i) R ne peut avoir les significations données ci-dessus sous a) et b) lorsque n est égal à 1 et que, simultanément,



- (ii) R ne peut représenter ni $-\text{NO}_2$ ni $-\text{NH}_2$ ni $-\text{NH}-\text{CHO}$ lorsque



représente un groupe alkyle en C_1-C_6 et chacun des symboles R' et R'' représente, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, ou bien lorsque, n étant égal à 0 ou 1,



égal à 2 ou 3 ; et

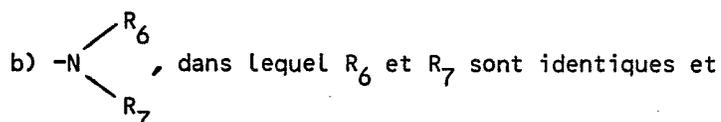
- (iii) R ne peut représenter $-\text{NH}_2$ lorsque, simultanément, n est égal à 0 ou 1, chacun des symboles R_1 représente un groupe méthyle et R_2 représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, et ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.

2. Un composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel, tenu compte de la restriction (i) de la revendication 1, n est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4 ;

R représente a) $-\text{NHR}_3$, R_3 représentant :

a') $-\text{CON}(\text{NO})R_4$, R_4 représentant un groupe alkyle en C_1-C_4 non substitué ou substitué par un halogène ; ou bien

b') $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m-R_5$, R_5 représentant un halogène, un groupe oxiranyyle, méthyloxiranyyle, aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de cétone ou lactone alicyclique α,β -insaturée, et m est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4 ; ou bien



5

représentent chacun un groupe oxiranne-méthyle, aziridine-méthyle ou un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène ou par un groupe $-OSO_2R_8$ dans lequel R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ou phényle, ou bien l'un des symboles R_6 et R_7 représente l'hydrogène et l'autre a l'une des significations qu'on vient de définir ;

10

chacun des symboles R_1 représentant, indépendamment des autres, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé,

15

et ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutiques.

3. Un composé de formule (I) selon la revendication 2, dans lequel, tenu compte de la restriction (i) de la revendication 1, n est égal à 0, 1 ou 2 ;

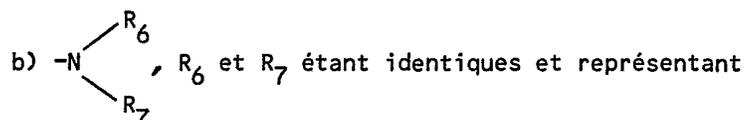
R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant

20

a') $-CON(NO)R_4$, R_4 représentant un groupe alkyle en C_1-C_4 substitué par un halogène, ou bien

b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, R_5 représentant un halogène, un groupe oxirannyle, 1-aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de lactone alicyclique α,β -insaturée, et m est égal à 0, 1 ou 2 ; ou bien

25



30

chacun un groupe oxiranne-méthyle, 1-aziridinyl-méthyle ou un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène ou par un groupe $-OSO_2R_8$, dans lequel R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

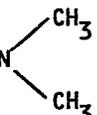
chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

35

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique,

et ses sels d'acides acceptables pour l'usage pharmaceutique.

4. Un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé selon la revendication 2, dans lequel le motif terminal basique du substituant R_2 est choisi parmi les groupes amino, mono- ou

5 di-(alkyle en C_1-C_6)-amino ; amidino ; $-N=N-N$  ; et les

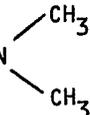
hétérocycles contenant de l'azote.

5. Un composé choisi dans le groupe consistant en les suivants :

- 10 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitrosouréido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide ;
 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide ;
 15 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-méthyl-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitrosouréido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
 20 propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(3-méthyl-3-nitrosouréido)pyrrole-2-
 25 carboxamido]distamycine A ;
 N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4(3-méthyl-3-nitrosouréido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
 30 2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamide ;
 35 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-diméthylamine ;
- N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]-
5 distamycine A ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(oxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
10
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
15
- N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(cyclopropylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
20
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyloxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyloxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyloxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
25
- N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(3-méthyloxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]distamycine A ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(3-méthyloxirannecarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
30
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
35

- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
propyldiméthylamine ;
N-déformyl-N-[N-méthyl-4-(2-chloroéthylcarboxamido)pyrrole-2-
5 carboxamido]distamycine A ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-(2-chloroéthyl-
carboxamido)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-
10 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
15 propyldiméthylamine ;
N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)carboxamido]pyrrole-2-
carboxamido]distamycine A ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[1-(aziridine)-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
20 2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
β-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionamidine ;
3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
25 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
propyldiméthylamine ;
N-déformyl-N-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-chloroéthylamino)]pyrrole-2-
carboxamido]distamycine A ;
30 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N,N-bis(2-
chloroéthylamino)]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
et ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.
6. Un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un
35 composé selon la revendication 5, ce sel consistant en le chlorhy-
drate.

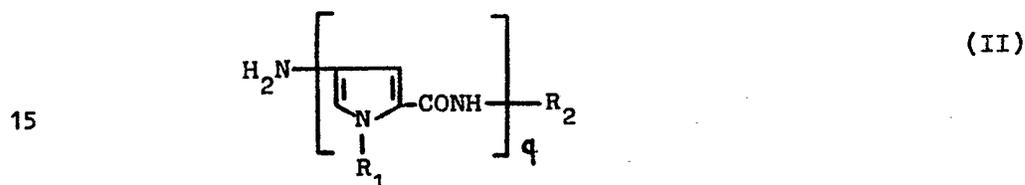
7. Un composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel, tenu compte des restrictions (ii) et (iii) de la revendication 1, n est égal à 0 ou est un nombre de 1 à 4 ; R représente $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$ ou NHCHO ;
- 5 chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, l'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$; R_2 représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$ terminé par un motif basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé, et ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.
- 10 8. Un composé de formule (I) selon la revendication 7, dans lequel, tenu compte des restrictions (ii) et (iii) de la revendication 1, n est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4 ; R représente $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$ ou $-\text{NHCHO}$;
- 15 chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$; R_2 représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$ terminé par un substituant choisi parmi les groupes amino ; mono- et di-(alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$)-
- 20 amino ; $-\text{N}=\text{N}-\text{N}$  et les hétérocycles contenant de l'azote ; $-\text{COOH}$; $-\text{CH}_2\text{-OH}$; et $-\text{CH}_2\text{-O-D}$, D étant un reste de sucre ou d' amino-sucre, et ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.
- 25 9. Un composé choisi dans le groupe consistant en les suivants :
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 30 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 35 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 5 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 10 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 15 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 20 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 25 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-(4-formylamino)pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-imidazole] ;
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(2-imidazoline)] ;
- 30 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(3,4,5,6-tétrahydropyrimidine)] ;
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(4,5-dihydro)oxazole] ;
- 35 acide β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionique ;

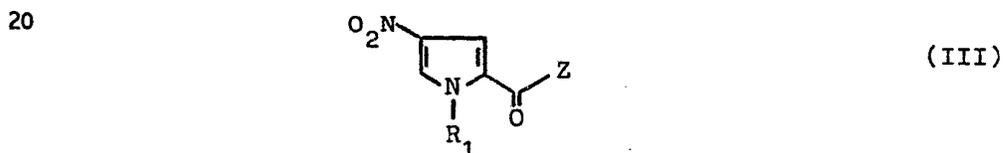
alcool β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propylique ;
 1-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyrannosyl)oxy]trifluor-
 acétate du 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-
 5 2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propane ;
 et, s'il y a lieu, ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.

10. Un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un composé selon la revendication 9, ce sel consistant en le chlorhydrate.

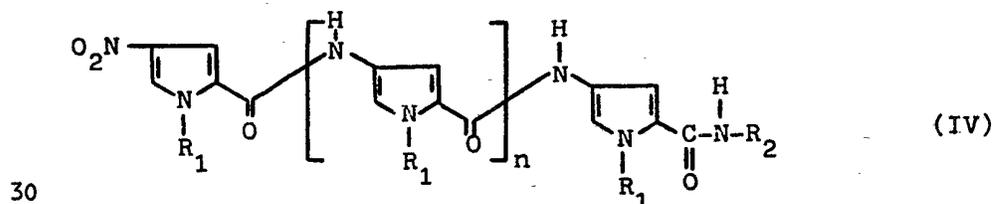
10 11. Un procédé de préparation d'un composé de formule (I) ou d'un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel composé, selon la revendication 1, ce procédé consistant ;
 (A) à faire réagir un composé de formule (II) :



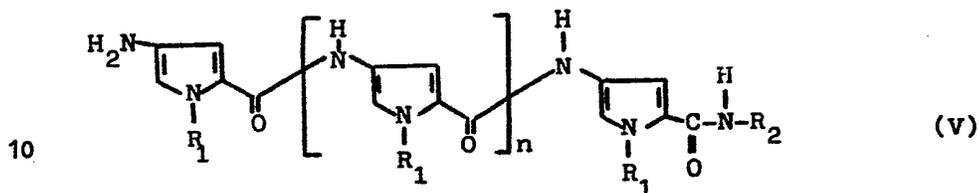
dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées dans la revendication 1, sauf que la restriction (iii) ne s'applique pas, et q est un nombre de 1 à 5, avec un composé de formule (III) ;



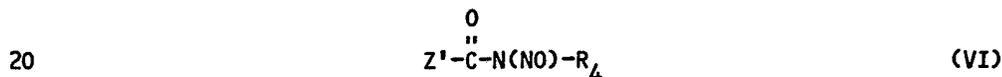
dans laquelle R_1 a les significations indiquées dans la revendication 1 et Z représente un groupe éliminable, ce qui donne un
 25 composé de formule (I) dans laquelle R représente $-NO_2$; ou bien
 (B) à réduire un composé de formule (IV) :



dans laquelle n , R_1 et R_2 ont les significations indiquées dans la revendication 1, sauf que n ne peut être égal à 0 ou 1 lorsque chacun des symboles R_1 représente un groupe méthyle et que R_2 représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, ce qui donne un composé de formule (I) dans laquelle R représente $-\text{NH}_2$; ou bien
 5 (C) à formuler un composé de formule (V) :



dans laquelle n , R_1 et R_2 ont les significations indiquées dans la revendication 1, sauf que la restriction (iii) ne s'applique pas, ce qui donne un composé de formule (I) dans laquelle R représente
 15 $-\text{NH}-\text{CHO}$; ou bien
 (D) à faire réagir un composé de formule (V) dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les significations indiquées dans la revendication 1, avec un composé de formule (VI) :



dans laquelle R_4 a les significations indiquées dans la revendication 1 et Z' est un groupe éliminable, ce qui donne un composé de formule (I) dans laquelle R représente $-\text{NHR}_3$ et R_3 représente $-\text{CON}(\text{NO})\text{R}_4$, R_4 ayant les significations indiquées dans la revendication 1, ou bien
 25

(E) à faire réagir un composé de formule (V) dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les significations indiquées dans la revendication 1, avec un composé de formule (VII) :

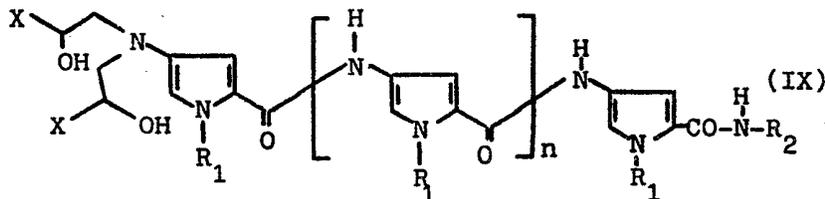


30 dans laquelle R_5 et m ont les significations indiquées dans la revendication 1 et Z a la signification indiquée ci-dessus, ce qui

- donne un composé de formule (I) dans laquelle R représente -NHR_3 et R_3 représente $\text{-CO(CH}_2)_m\text{-R}_5$, m et R_5 ayant les significations indiquées dans la revendication 1 ; ou bien
- (F) à faire réagir un composé de formule (V) dans laquelle R_1 , R_2
- 5 et n ont les significations indiquées dans la revendication 1, avec un composé de formule (VIII) :



- dans laquelle X peut représenter l'hydrogène, un groupe alkyle en
- 10 $\text{C}_1\text{-C}_2$ ou halogénométhyle, ce qui donne un composé de formule (IX) :

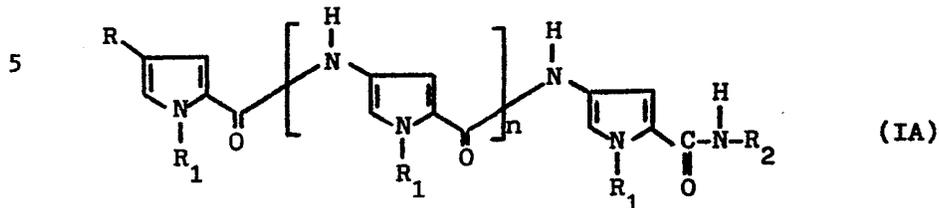


- 15 dans laquelle R_1 , R_2 et n ont les significations indiquées dans la revendication 1 et chacun des symboles X a une signification correspondant à celle de X dans le composé (VIII), puis à convertir un composé de formule (IX) en un composé de formule (I) dans laquelle

- 20 R représente $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \diagdown \quad / \\ \text{-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_7 \end{array}$, R_6 et R_7 ayant les significations indiquées

- dans la revendication 1, après quoi, si on le désire, on modifie le motif R_2 d'un composé répondant à la formule (I) ci-dessus, satisfaisant ou non à la restriction indiquée ci-dessus, de manière
- 25 à obtenir un composé de formule (I) portant un motif R_2 différent et/ou, si on le désire, on salifie un composé de formule (I) ou on obtient un composé libre à partir d'un sel et/ou, si on le désire, on sépare un mélange d'isomères de formule (I) en les isomères individuels.

12. Une composition pharmaceutique comprenant un véhicule et/ou diluant acceptable pour l'usage pharmaceutique et, en tant que substance active, un composé de formule (IA) ci-dessous :



dans laquelle

10 n est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4 ;

R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant :

a') $-CON(NO)R_4$, R_4 représentant un groupe alkyle en C_1-C_4 non substitué ou substitué par un halogène, ou bien

15 b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, R_5 représentant un halogène, un groupe oxirannyle, méthyloxirannyle, aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de cétone ou lactone alicyclique α,β -insaturée, et m est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4 ;

20 b) $-N \begin{matrix} / R_6 \\ \backslash R_7 \end{matrix}$, R_6 et R_7 étant identiques et représentant

chacun un groupe oxiranne-méthyle, aziridine-méthyle ou alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène ou par un groupe $-OSO_2R_8$, dans lequel R_8 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ou phényle, ou bien l'un des symboles R_6 et R_7 représente l'hydrogène et l'autre a l'une des significations qu'on vient de donner ;

30 c) $-NO_2$;

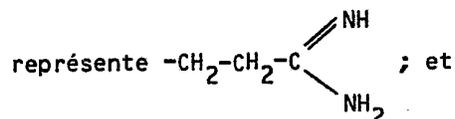
d) $-NH_2$; ou bien

e) $-NH-CHO$;

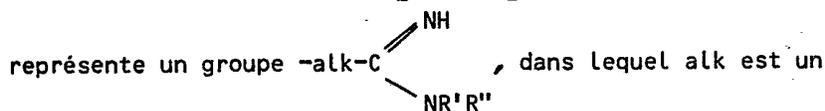
chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé, avec les restrictions suivantes :

- (i) R ne peut avoir les significations données ci-dessus sous a) et b) lorsque n est égal à 1 et que, simultanément, R_2



- (iv) R ne peut représenter ni $-NO_2$ ni $-NH_2$ ni $-NH-CHO$ lorsque R_2



groupe alkyle en C_1-C_6 et chacun des symboles R' et R'' représente, indépendamment, l'hydrogène ou un groupe méthyle,

ou un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel composé.

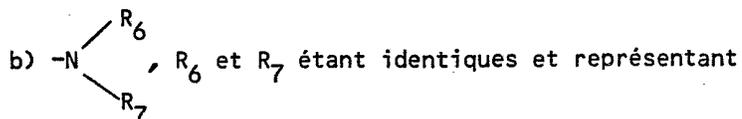
13. Une composition pharmaceutique comprenant un véhicule et/ou diluant acceptable pour l'usage pharmaceutique et, en tant que substance active, un composé de formule (IA) selon la revendication 12, dans lequel, tenu compte de la restriction (i) de la revendication 12,

n est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4 ;

R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant :

a') $-CON(NO)R_4$, R_4 représentant un groupe alkyle en C_1-C_4 non substitué ou substitué par un halogène ; ou bien

b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, R_5 représentant un halogène, un groupe oxirannyle, méthyloxirannyle, aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de cétone ou lactone alicyclique α,β -insaturée, et m est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4 ; ou bien



chacun un groupe oxiranne-méthyle, aziridine-méthyle, ou un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène ou par un groupe $-OSO_2R_8$, dans

lequel R_8 est un groupe alkyle en C_1-C_4 ou phényle, ou bien l'un des symboles R_6 et R_7 représente l'hydrogène et l'autre a l'une des significations qu'on vient de donner ;

5 chacun des symboles R_1 représente, indépendamment, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé, ou un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel composé.

10 14. Une composition pharmaceutique selon la revendication 13, dans laquelle la substance active est un composé de formule (IA) dans lequel, tenu compte de la restriction (i) de la revendication 12, n est égal à 0, 1 ou 2 ;

R représente a) $-NHR_3$, R_3 représentant :

15 a') $-CON(NO)R_4$, R_4 représentant un groupe alkyle en C_1-C_4 substitué par un halogène, ou bien
b') $-CO(CH_2)_m-R_5$, R_5 représentant un halogène, un groupe oxirannyle, 1-aziridinyle, cyclopropyle ou un reste de lactone alicyclique α,β -insaturée,
20 et m est égal à 0, 1 ou 2 ; ou bien

b) $-N \begin{array}{l} \diagup R_6 \\ \diagdown R_7 \end{array}$, R_6 et R_7 étant identiques et représentant

25 chacun un groupe oxiranne-méthyle, 1-aziridine-méthyle ou un groupe alkyle en C_2-C_4 substitué en position 2 par un halogène ou par un groupe $-OSO_2R_8$, dans lequel R_8 est un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

chacun des symboles R_1 représente, indépendamment des autres, un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

30 R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 terminé par un motif basique,

ou un sel d'un tel composé et d'un acide acceptable pour l'usage pharmaceutique.

15. Une composition pharmaceutique selon la revendication 14, dans laquelle le motif terminal basique du substituant R_2 du composé de formule (IA) est choisi parmi les groupes amino ; mono- ou

35

di-(alkyle en C₁-C₆)amino ; amidino ; $\text{-N=N-N} \begin{array}{l} \text{// CH}_3 \\ \text{- CH}_3 \end{array}$ et les hétéro-
cycles azotés.

- 5 16. Une composition pharmaceutique selon la revendication 13, dans laquelle la substance active est un composé selon la revendication 5 ou un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel composé.
17. Une composition pharmaceutique selon la revendication 16, dans laquelle le sel est le chlorhydrate.
- 10 18. Une composition pharmaceutique comprenant un véhicule et/ou diluant acceptable pour l'usage pharmaceutique et, en tant que substance active, un composé de formule (IA) selon la revendication 12, dans laquelle, tenu compte de la restriction (iv) de la
15 revendication 12, n est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4 ; R représente -NO₂, -NH₂ ou -NH-CHO ; chacun des symboles R₁ représente, indépendamment des autres, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ ; R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ terminé par un motif basique ou acide ou par un groupe hydroxy libre ou glucosylé, ou un sel
20 acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel composé.
19. Une composition pharmaceutique selon la revendication 18, dans laquelle la substance active est un composé de formule (IA), dans laquelle :
- n est égal à 0 ou à un nombre de 1 à 4 ;
- 25 R représente -NO₂, -NH₂ ou -NH-CHO ;
chacun des symboles R₁ représente, indépendamment, un groupe alkyle en C₁-C₄ ;
R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ terminé par un substituant choisi par les groupes amino, mono- et di-(alkyle en C₁-C₆)amino,
30 $\text{-N=N-N} \begin{array}{l} \text{// CH}_3 \\ \text{- CH}_3 \end{array}$ et les hétérocycles azotés ; -COOH ; -CH₂-OH ; et
-CH₂-O-D, D étant un reste de sucre ou d'amino-sucre, ou un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel composé.

20. Une composition pharmaceutique selon la revendication 18, dans laquelle la substance active est un composé choisi dans le groupe consistant en les suivants :

- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
 5 carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]-
 pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-nitropyrrole-2-
 10 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
 carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
 nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxa-
 mido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
 15 [N-méthyl-4-nitropyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
 2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
 2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-
 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
 20 2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
 carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]-
 pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 25 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
 aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-
 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-
 diméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
 30 [N-méthyl-4-aminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
 pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
 pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
 2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
 35 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxa-
 mido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;

- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylamino-
pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
5 formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-
2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propyl-
diméthylamine ;
- 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-
[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
10 pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]-
pyrrole-2-carboxamido]propyldiméthylamine ;
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-(4-formylamino)pyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-
[2-imidazole] ;
- 15 β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-
[2-(2-imidazoline)] ;
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-carboxa-
mido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-[2-(3,4,-
20 5,6-tétrahydropyrimidine)] ;
- β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]éthyl-
[2-(4,5-dihydro)oxazole] ;
- acide β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-
25 carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propionique ;
alcool β -[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-2-
carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propylique ;
1-[3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyrannosyl)oxy]trifluor-
acétate du 3-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-[N-méthyl-4-formylaminopyrrole-
30 2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]pyrrole-2-carboxamido]propane,
et, s'il y a lieu, leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceu-
tique.
21. Une composition pharmaceutique selon la revendication 20,
dans laquelle le sel de la substance active est le chlorhydrate.
- 35 22. Un procédé de préparation d'une composition pharma-
ceutique selon l'une quelconque des revendications 12 à 24, procédé

qui consiste à formuler la substance active avec un véhicule ou un diluant acceptable pour l'usage pharmaceutique ou un de leurs mélanges.

23. Un procédé selon la revendication 11 pour la préparation d'un composé de formule (IA) définie dans la revendication 12.

5 24. Un composé de formule (IA) définie dans la revendication 12, ou un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel composé, pour l'utilisation en tant qu'agent antiviral et antitumeur.

10 25. Un composé ou sel selon la revendication 24, sous la forme d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 12 à 21.

15 26. L'utilisation d'un composé de formule (IA) définie dans la revendication 12 ou d'un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel composé dans la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 12 à 21, ayant une activité antivirale et antitumeur.