

申請日期	83.4.12
案 號	83103216
類 別	C _{07D} 40 ³ / ₀₀ , A61K 3 ¹ / ₀₀

(以上各欄由本局填註)

Int. Cl⁶修正
補充

本 86 年 1 月 22 日

A4
C4
22

308593

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	用於治療豆狀病毒引起之疾病之含有生物 活性脲衍生物之醫藥組合物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING BIOLOGICALLY ACTIVE UREIDO DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT OF LENTIVIRUS-INDUCED DISEASES
二、發明 創作人	姓 名	(1) 尼古拉·蒙杰利 (2) 喬范尼·比亞索利 (3) 瑪麗亞·格蘭迪 (4) 瑪麗娜·喬米 (5) 瑪麗亞·C·杰羅尼
	國 籍	義 大 利
	住、居所	(1) 義大利米蘭市特圖利亞諾街38號 (2) 義大利米蘭市斯卡拉里尼街31號 (3) 義大利累佐艾米拉市斯佩蘭札尼路3號 (4) 義大利帕維亞市德爾默洛街1號 (5) 義大利米蘭市科里喬街48號
三、申請人	姓 名 (名稱)	法瑪西亞及厄普約翰公司
	國 籍	義 大 利
	住、居所 (事務所)	義大利米蘭市羅伯特·科克街1·2號
	代 表 人 姓 名	維多利諾·費拉奧

裝

訂

線

308593

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

308593

本案已向：

英

國(地區)

申請專利，

申請日期：

1993-4-16

案號：

9307948.1

，☐有

☒無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係有關經取代吡咯之脲衍生物，用於哺乳動物治療豆狀病毒誘發疾病之用途。

治療及預防病毒疾病有用化合物之開發上，比較研究其他微生物引起的疾病有效藥物的研究上，遭遇更多困難問題。有一典型例為豆狀病毒誘發的疾病，特別人免疫缺乏病毒也已知會誘發後天免疫缺乏症候群(AIDS)。AIDS係由HIV感染引起的續發性免疫缺乏症候群。

在不同地理區域，業已辨認兩種密切相關的病毒HIV-1及HIV-2會引發AIDS。HIV-1引起西半球、歐洲、中非、南非及東非大部份AIDS病例；HIV-2的毒力比HIV-1低，乃西非AIDS的主要病原體。西非某些地區，兩種微生物皆流行。

AIDS的特徵為伺機性感染、惡性疾病、神經功能不良及多種其他症候群。

長達數年的病程中，病人嚴重衰弱，無法工作，或從事簡單的家庭事務。

因此，需要有對豆狀病毒，特別對人免疫缺乏病毒具有活性及／或可改善豆狀病毒感染病人之豆狀病毒誘發疾病症狀的藥物療法。

WO 91/10649提供聚-4-胺基-2-羧基-1-甲基吡咯化合物之脲衍生物，其具有血管生成抑制劑活性及TNF- α 中和活性。

如此，此等生成技術化合物可用於哺乳動物治療多種病情況，其中新血管的生成有害，及其中已知TNF- α 扮演有害角色者。今日發現先前於WO 91/10649揭示之化合物中，一類特選化合物用作抗豆狀病毒劑，特別對抗HIV具

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

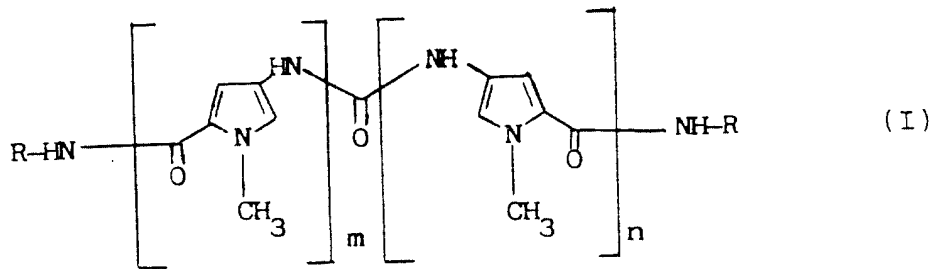
裝

訂

五、發明說明(2)

有活性。

因此，本發明提供一種式(I)化合物之用途：



式中

m及n各自相同，且為1至3之整數；及各個R基為相同，且為由1至3個磺酸基取代的萘基，或其醫藥可接受性鹽，用於製備豆狀病毒感染病人治療用藥。該藥物可用作抗豆狀病毒劑，例如抗HIV劑。該藥物也可用於改善患有豆狀病毒感染病人之豆狀病毒誘生的疾病症狀。

本發明也提供如上定義之式(I)化合物，或其醫藥可接受性鹽，用於治療患有豆狀病毒感染病人。化合物或鹽可用作抗豆狀病毒劑，例如抗HIV劑。化合物或鹽也可用於改善患有豆狀病毒感染病人之豆狀病毒誘生的疾病症狀。

經取代的萘基較佳為5-，6-，7-，或8-萘基，典型為7-或8-萘基。當萘基由3個磺酸基取代時，磺酸取代基較佳位在1-，3-及5-或1,3-及6-位置。當由2個酸基取代時，磺酸取代基較佳位在1-及3-，1-及5-，3-及5-或3-及6-位置。當由一個酸基取代時，磺酸取代基較佳位在1-，3-或5-位置。

五、發明說明(3)

本發明於其範圍內，也涵括所有可能的異構物，立體異構物及其混合物，及式 I 化合物之代謝產物及代謝前驅物，或生物前驅物。

如前已述，本發明於其範圍內也涵蓋式 (I) 化合物之醫藥可接受性鹽。

醫藥可接受性鹽之範例有與無機碱生成者，如鈉、鉀、鈣及鋁氫氧化物；或與有機碱生成者，如離胺酸、精胺酸、N-甲基葡萄糖胺、三乙胺、三乙醇胺、二苄胺、甲基苄胺、二-(2-乙基己基)胺、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、N,N-二乙基胺基乙胺、N-乙基嗎啉、 β -苄乙胺、N-苄基- β -苄乙胺、N-苄基-N,N-二甲胺及其他可接受性有機胺。

以鈉及鉀鹽為佳。

如前述本發明於其範圍內也涵蓋式 (I) 化合物之醫藥可接受性生物前驅物(又稱為藥物前驅物)，亦即具有與上式 (I) 不同的化學式，但當投予人體時，於活體內直接或間接轉成式 (I) 化合物之一種化合物。

較佳式 (I) 化合物為其中 m 及 n 各自為 2，及各個 R 基定義如上之化合物；及其醫藥可接受性鹽。

特佳化合物之範例有：

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,5-萘二磺酸)；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,6-萘二磺酸)；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,5-苯三磺酸);
 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,6-苯三磺酸);
 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3-苯二磺酸);
 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4-苯二磺酸);
 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4-苯二磺酸);
 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,5-苯三磺酸);
 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(5-苯磺酸);
 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3-苯二磺酸);
 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,5-苯二磺酸);
 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,5-苯二磺酸);
 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3-苯磺酸);
 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1-苯磺酸);
 2,2'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,5-萘二磺酸);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,6-萘二磺酸);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,6-萘二磺酸);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,5-萘二磺酸);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,5-萘二磺酸);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,3-萘二磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,6-萘二磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,6-萘二磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,5-萘二磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,6-萘二磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,3,5-萘三磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,4,6-萘三磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明(6)

甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4,6-禁三磺酸);
 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1-禁磺酸);
 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2-禁磺酸);
 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3-禁磺酸);
 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(4-禁磺酸);
 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,4,6-禁三磺酸);
 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,6-禁三磺酸);
 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4,6-禁三磺酸);
 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-
 甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,3,5-禁三磺酸);
 及其醫藥可接受性鹽，特別鈉或鉀鹽。

式(I)化合物及其醫藥可接受性鹽，後文稱為"本發明化
 合物"或"活性劑"發現具有抗豆狀病毒劑，特別具抗人免
 疫缺乏病毒(HIV)劑活性。

按照國家癌症機關所開發出之標準化測定法(如J. Natl.
 Cancer Inst. (1989) 81:577-586所述)，測定本發明之
 下列八個代表性化合物之抗病毒活性，尤其是抗HIV活性。

化合物A：7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6-A)

基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰亞胺基)貳(1,3-苯二磺酸)四鉀鹽；

化合物 B：7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰亞胺基)貳(1,3,5-苯三磺酸)六鈉鹽；

化合物 C：8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰亞胺基)貳(3,5-苯二磺酸)四鈉鹽；

化合物 D：2,2'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰亞胺基)貳(1,5-苯二磺酸)四鈉鹽；

化合物 E：8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰亞胺基)貳(1,3,5-苯三磺酸)六鈉鹽；

化合物 F：7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基亞胺基)(N-甲基-4,2-吡咯羰亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰亞胺基)-貳-(1,3-苯二磺酸)四鉀鹽；

化合物 G：7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基亞胺基))-貳(1,3-苯二磺酸)四鉀鹽；以及

化合物 H：4,4'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基亞胺基)(N-甲基-4,2-吡咯羰基亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰亞胺基))-貳-(1,7-苯二磺酸)四鈉鹽。

表 I 摘要該試驗之結果：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6-B)

表 I

化 合 物	IC ₅₀	EC ₅₀	TI
A	>0.1 E-4	2.2 E-5	>4.6 E 0
B	1.8 E-4	2.3 E-6	7.5 E+1
C	2.9 E-4	7.5 E-6	3.9 E+1
D	1.7 E-4	2.2 E-5	7.9 E 0
E	1.0 E-4	3.8 E-5	2.6 E 0
F	3.73 E-5	1.59 E-7	2.35 E+2
G	>2.00 E-4	7.02 E-5	>2.85 E 0
H	>7.50 E-5	1.65 E-7	>4.55 E+2

IC₅₀ 為 50%有效莫耳濃度；

EC₅₀ 為 50%抑制莫耳濃度；

TI 為治療指數 (TI=IC₅₀/EC₅₀)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

上述結果顯示化合物A-H具有抗病毒活性，所以為有用的抗病毒劑，尤其是抗HIV劑。

由於此等化合物在病毒感染後具有保護T4淋巴細胞使其免於細胞溶解之能力，所以此等化合物在商業上可為有用的抗病毒劑。

因此，病人可藉給予病人有效量之任一種本發明化合物之方法治療。藉此方式，本發明可用於治療歸諸豆狀病毒(特別是人免疫缺乏病毒，尤其是HIV-1或HIV-2)之感染。

本發明化合物特別可用於製備一種治療感染豆狀病毒，特別是HIV而導致血清陽性、或出現病變之病人，或患有其誘發的疾病，例如淋巴腺病症候群(LS) AIDS相關複合症(ARC)，AIDS或卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)之病人藥劑。病人情況尤其可被改善或改良。

式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽可藉尋常途徑投予，例如腸外，如經靜脈注射或輸入，肌肉注射，皮下注射，局部或經口投藥，以靜脈注射或輸注為佳。劑量根據病人年齡、體重及情況及投藥途徑而定。

式(I)化合物例如

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,5-苯三磺酸)；或其醫藥可接受性鹽，例如六鈉鹽，投予成人病人之適當劑量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

袋

訂

五、發明說明(8)

為每日1-4次，每劑約0.5至約300毫克。

本發明使用之醫藥組合物可包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽作為活性物質，連同一種或多種醫藥可接受性賦形劑及／或載劑。醫藥組合物通常遵照習知方法製備，且以醫藥適合形式投予。例如靜脈注射或輸注用溶液可含有例如無菌水作載劑，或較佳可呈無菌等張水溶液形式。

肌肉注射用懸浮液或溶液劑，連同活性化合物可含有一種醫藥可接受性載劑，例如無菌水、橄欖油，油酸乙酯，二醇類例如丙二醇，及若有所需，適量利度卡因(lidocaine)鹽酸鹽。

呈局部用藥形式，例如乳膏，洗劑或糊劑，供皮膚治療用時，活性成分可與習知油性或乳化賦形劑混合。

固體口服劑型，例如錠劑及膠囊，連同活性化合物可含有稀釋劑，例如乳糖，葡萄糖、蔗糖、纖維糖、玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；潤滑劑例如氧化矽、滑石、硬脂酸、鎂或鈣硬脂酸鹽，及／或聚乙二醇類；黏結劑例如澱粉，阿拉伯膠，明膠，甲基纖維素，羧甲基纖維素，聚乙基吡咯啶酮；崩散劑例如澱粉，褐藻酸，褐藻酸鹽，二醇酸澱粉納；發泡混合物；色料；增甜劑；濕潤劑，例如卵磷脂，聚山梨酸酯，月桂基硫酸酯；及一般醫藥調配劑使用的無毒及藥理無活性物質。該等醫藥製劑可以已知方式製造，例如經由混合、造粒、打錠、加糖衣、或加膜衣過程。

式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽可用於前述病理情況之治療方法，包括個別與實質同時投予含式(I)化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

或其醫藥可接受性鹽之一種組合物，及一種含不同的醫藥活性劑之醫藥組合物二者。因此，本發明又提供包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，及第二活性劑之產物作組合製劑供分開、同時或依次用於治療患有豆狀病毒，特別HIV感染病人。第二活性劑典型地為可作用於HIV誘發疾病的病因之藥物。

例如本發明化合物可與各種活性劑，特別作用於反錄酶藥劑，抗病毒及抗腫瘤劑，或其兩種或兩種以上之混合物合併使用。感興趣之藥物包含非核苷反錄酶抑制劑，例如 nevirapine；核苷衍生物例如 zidovudine 及 didanosine；acyclovir；ribavirin；抗壞血酸；蛋白酶抑制劑；細胞動素(cytokines)例如 IL-1, IL-2, IL-3 或 IL-4；生長因子；干擾素例如 α -或 γ 干擾素；抗腫瘤劑例如多汝辛(doxorubicin)，道諾黴素(daunomycin)，表如表汝辛(epirubicin)，伊達汝辛(idarubicin)、etoposide，氟尿嘧啶(flourouracil)，melphalan，cyclophosphamide，bleomycin，vinblastin 及 mitomycin；免疫調節劑，特別免疫刺激劑，伽瑪球蛋白，免疫球蛋白及單株抗體產物，抗生素及抗微生物產物。

典型地，抗微生物劑包含青黴素聯同胺基糖苷類抗生素(例如 gentamycin, tobramycin)。

但其他若干熟知藥劑例如頭孢菌素(cephalosporins)也可使用。

此等藥物之投予劑量將隨個人病情而異。因此用法用量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

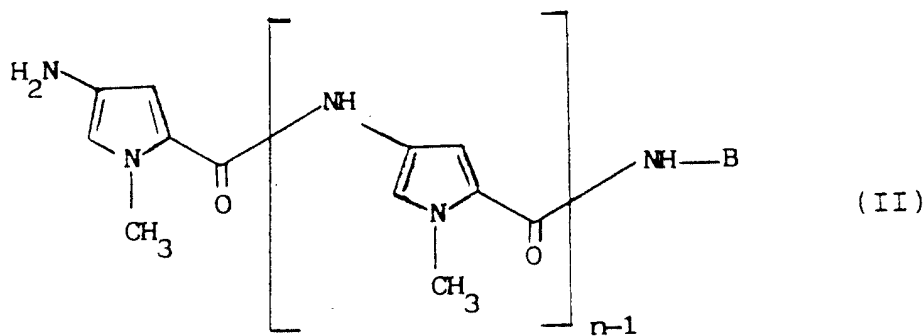
本

訂

五、發明說明(10)

將以任何治療習用之方式，修正適合病人的特定情況反應及有關治療，可能需要依據病情情況及／或鑑於其他臨床情況作調整。

式(I)化合物及其醫藥可接受性鹽可根據W0 91/10649獲得例如經由式(II)化合物



式中 n 及 B 定義如上，

或其鹽與式(III)化合物反應



式中各個 X 基可相同或相異，且為良好離去基，

及若有所需，鹽化如此所得之式(I)化合物；及／或若有所需，由其鹽獲得自由態式(I)化合物。

式(II)化合物之鹽可為與無機碱所生成之鹽，例如前文就本發明使用之醫藥可接受性鹽類所舉例者，以鈉鹽及鉀鹽為佳。

根據 X 之定義，離去基之較佳例為鹵原子，特別是氯，或其他容易置換基例如咪唑基，三唑基，對硝基苯氧基，三氯苯氧基或三氯甲氧基。式(II)化合物或其鹽與式(III)化合物之反應為類似過程，且可根據眾所周知之方法進行

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紉

五、發明說明(11)

；例如根據有機化學界對此類反應，換言之，合成脲衍生物反應所述情況進行。

較佳當式(III)化合物中X為鹵原子例如氯時，反應可以化合物(II)或其鹽：化合物(III)之莫耳比由約1.1至約1.4進行。反應較佳於有機溶劑例如二甲亞碸、六甲基磷酸三醯胺，二甲基乙醯胺等內，或較佳二甲基甲醯胺，或其水液混合物內，或於水／二噁烷或水／甲苯混合物內，於有機碱如三乙胺或二異丙基乙胺，或無機碱如碳酸氫鈉或乙酸鈉存在下進行。反應溫度可由 -10°C 變化至約 50°C ，及反應時間由約1至約12小時。

根據前述程序製備的式(I)化合物可藉習知方法，例如氧化矽凝膠或氧化鋁柱式層析，及／或經由從有機溶劑如低碳脂肪族醇類或二甲基甲醯胺內再結晶純化。

同理，式(I)化合物之鹽化反應可藉業界已知方法進行，亦即式(I)化合物之鹽轉成自由態產物及式(I)化合物轉成醫藥可接受性鹽，也可藉業界已知方法進行。

下列實例進一步示例說明本發明：

實例 1

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,5-茶二磺酸)四鈉鹽

於8-(胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))(3,5-茶二磺酸)二鈉鹽鹽酸鹽(1256mg, 2mmols)於水(60ml)及二噁烷(20ml)之溶液於攪拌下加入NaOH 1N(2ml)及乙酸鈉(328mg, 4mmols)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

全體以冰浴冷卻至5℃，然後以1小時時間逐滴加入貳(三氯甲基)磷酸酯(149mg, 0.5mmols)於二噁烷(15ml)之溶液內。混合物於室溫攪拌2小時。於真空蒸發去除溶劑及殘餘物，以氧化矽凝膠柱層析，使用二氯甲烷：甲醇：水(300：200：20)作溶離劑，獲得856毫克標題化合物：

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.85 (6H,s); 6.83 (1H,d,J=1.8);
 7.06 (1H,d,J=1.8); 7.26
 (1H,d,J=1.8); 7.38 (1H,d,J=1.08);
 7.50 (1H,d,J=7.8); 7.72
 (1H,dd,J=1.7,J=8.9); 7.98
 (1H,d,J=7.8); 8.25 (1H,bs); 9.19
 (1H,d,J=1.7); 9.91 (1H,bs); 10.03
 (1H,bs);

U.V. (H_2O) nm : λ max ($E_{1cm}^{1\%}$) : 310 (431); 231 (1027)
 F.A.B. M.S. m/z : 1209, M^+H ; 640; 618; 614; 592.

經由以類似方式進行，可製備下列化合物：

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,5-蔡二磺酸)四鈉鹽；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

N.M.R. (DMSO-d₆): δ 3.85 (3H,s); 3.90 (3H,s); 6.81 (1H,d,J=1.8); 6.90 (1H,d,J=1.8); 7.12 (1H,d,J=1.8); 7.32 (1H,d,J=1.8); 7.70 (1H,dd,J=1.6, J=8.6); 7.80 (1H,d, J=8.6); 8.11 (1H,d,J=1.6); 8.15 (1H, bs), 8.58 (1H,d,J=1.7); 8.78 (1H,d, J=1.7); 10.05 (1H,bs); 10.94 (1H,bs);

F.A.B. M.S. m/z: 1209, M⁺+H; 1187, M⁺-Ne+H;

U.V. (H₂O) nm : λ max (E $\frac{1\%}{1\text{cm}}$) : 321 (416); 231 (721);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,6-萘二磺酸)四鈉鹽;

N.M.R. (DMSO-d₆): δ 3.85 (3H,s); 3.93 (3H,s); 6.81 (1H,d,J=1.8); 6.91 (1H,d,J=1.8); 7.08 (1H,d,J=1.8); 7.51 (1H,d,J=1.8); 7.68 (1H,dd,J=1.6, J=8.6); 7.78 (1H,d,J=8.6); 8.04 (1H,s); 8.12 (1H,bs); 8.23 (1H,s); 8.89 (1H,s); 10.02 (1H,bs); 10.98 (1H,bs);

F.A.B. M.S. m/z: 1209, M⁺+H; 1187, M⁺-Ne+H;

U.V. (H₂O) nm : λ max (E $\frac{1\%}{1\text{cm}}$) : 323,4 (540); 227,7 (732);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,5-苯三磺酸)六鈉鹽;

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.85 (3H,s); 3.89 (3H,s); 6.78 (1H,d,J=1.8); 7.08 (1H,d,J=1.8); 7.22 (1H,d,J=1.8); 7.35 (1H,d,J=1.8); 8.25 (1H,d,J=1.9); 8.30 (1H,bs); 8.36 (1H,bs); 9.00 (1H,bs); 9.07 (1H,d,J=1.6); 9.82 (1H,bs); 10.20 (1H,bs);

U.V. (H_2O) nm : λ max ($E_{1\%}^{1cm}$) : 320 (374); 254 (444);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,6-苯三磺酸); 六鈉鹽;

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.84 (3H,s); 3.88 (3H,s); 6.81 (1H,d,J=1.8); 7.07 (1H,d,J=1.8); 7.11 (1H,d,J=1.8); 7.42 (1H,d,J=1.8); 7.87 (1H,d,J=1.9); 7.87 (1H,d,J=1.9); 8.06 (1H,d,J=1.9); 8.12 (1H,bs); 8.33 (1H,d,J=1.9); 8.54 (1H,d,J=1.9); 9.93 (1H,bs); 12.19 (1H,bs);

U.V. (H_2O) nm : λ max ($E_{1\%}^{1cm}$) : 320 (374); 254 (444);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綴

五、發明說明(15)

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3-萘二磺酸)四鉀鹽;

I.R. (KBr) cm^{-1} : 3450 (b); 1650; 1580; 1530; 1190;
1030

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.84 (3H,s); 3.87 (3H,s); 6.80
(1H,d); 7.05 (1H,d); 7.18 (1H,d);
7.33 (1H,d); 7.86 (2H,m); 8.00
(1H,d); 8.16 (1H,bs); 8.21
(1H,d); 8.95 (1H,bs); 9.86
(1H,bs); 10.21 (1H,bs);

U.V. (H_2O) nm : λ max ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) : 316.8 (371); 248.95
(444)

F.A.B. M.J. m/z : 1273 ($\text{M}^+\text{+H}$); 1311 ($\text{M}^+\text{+K}$);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4-萘二磺酸)四鈉鹽;

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.85 (3H,s); 3.89 (3H,s); 6.81
(1H,d,J=1.7); 7.06 (1H,d,J=1.7);
7.22 (1H,d,J=1.7); 7.33
(1H,d,J=1.7); 7.33 (1H,d,J=1.7);
7.38 (1H,dd,J=2.0,J=9.5); 7.92
(1H,bs); 8.10 (1H,d,J=1.7); 8.20
(1H,bs); 8.32 (1H,d,J=2.0); 8.69
(1H,d,J=9.4); 9.88 (1H,bs); 10.08
(1H,bs);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(16)

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4-萘二磺酸)四鈉鹽;

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.85 (6H,s); 6.81 (1H,d,J = 1.7 Hz); 7.06 (1H,d,J = 1+Hz); 7.25 (1H,d,J = 1.7 Hz); 7.34 (1H,d,J = 1.7 Hz); 7.4 ÷ 7.6 (2H,m); 8.14 (1H,bs); 8.25 (2H,s,); 8.73 (1H,dd,J = 13 Hz, J = 8,3 Hz); 9.92 (1H,bs); 10.07 (1H,bs);

U.V. (H_2O) nm : λ max ($E_{1cm}^{1\%}$) : 307 (435); 231 (932)

F.A.B. m/z : 1209 (M^++1); 1231 (M^++Ne);
1128 (M^+-SO_3);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,5-萘三磺酸)六鈉鹽;

I.R. (KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1640, 1590, 1190, 1030

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.80 (3H,s); 3.83 (3H,s); 6.80 (1H,d); 7.06 (2H,m); 7.40 (1H,d); 7.88 (1H,d); 7.99 (1H,d); 8.02 (1H,bs); 8.57 (1H,d); 9.33 (1H,d); 9.91 (1H,bs); 12.29 (1H,bs).

U.V. (H_2) nm : λ max ($E_{1cm}^{1\%}$) : 311 (266); 233 (551)

F.A.B.-M.S. m/z 1411, M^+-H ; 1389, M^+-Na ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(17)

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(5-萘磺酸)二鈉鹽;

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.85 (6H,s); 6.84 (1H,d,J=1.8);
7.05 (1H,d,J=1.8); 7.25 (1H,d,J=1.8); 7.35 (1H,d,J=1.8);
7.46-7.56 (3H,m); 7.92-8.00 (2H,m); 8.15 (1H,bs); 8.87 (1H,m);
9.89 (1H,bs); 10.03 (1H,bs);

U.V. (H_2O) nm : λ max ($E_{1cm}^{1\%}$) : 310 (531); 227 (1043)

F.A.B. M.S. m/z : 1005, ($M^+ + H$); 1027 ($M^+ + Ne$); 512;

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3-萘二磺酸)四鈉鹽;

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.84 (3H,s); 3.86 (3H,s); 6.81 (1H,d,J=1.8); 7.08 (2H,bs); 7.41 (1H,d,J=1.8); 7.50 (1H,t,J=7.0);
7.78 (1H,d,J=7.0); 8.02 (1H,d,J=7.0); 8.11 (2H,m); 8.53 (1H,d,J=2.02); 9.93 (1H,bs); 12.21 (1H,bs);

U.V. (H_2O) nm : λ max ($E_{1cm}^{1\%}$) : 309.05 (403); 229,65 735

F.A.B. M.S. m/z : 1209, $M^+ + H$; 1231, $M^+ + Ne$; 1187, $M^+ - Ne + H$; 1129; 640; 618; 614; 592;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

結

五、發明說明(18)

2,2'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,5-萘二磺酸)四鈉鹽;

N.M.R. (DM δ 0-d₆): 3.85 (3H, s); 3.91 (3H, s); 6.90 (1H, d, J=1.8); 6.98 (1H, d, J=1.8); 7.09 (1H, d, J=1.8); 7.35 (1H, dd, J=7, J=8.8); 7.47 (1H, d, J=1.8); 7.9 (1H, d, J=7); 9.15 (1H, bs); 8.67-8.82 (2H, dd, J=9.6); 8.99 (1H, d, J=8.8); 9.98 (1H, bs); 12.64 (1H, bs).

F.A.B. M.S.: m/z 1207, [M-H]⁻; 1185, [M-23]⁻; 1105 (M-SO₃Na)⁻.

U.V. (H₂O): nm : λ max 298; (E_{1cm}^{1%}) 522;

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,5-萘二磺酸)四鈉鹽;

I.R. (KBr) cm⁻¹: 3440 b, 1660, 1640, 1585, 1180, 1030.

N.M.R. (DMSO-d₆): δ 3.84 (3H, s); 3.85 (3H, s); 6.80 (1H, d); 7.07 (2H, m); 7.41 (2H, m); 7.92 (2H, dd); 8.12 (1.12 (1H, s); 8.27 (1H, dd); 9.07 (1H, dd); 9.90 (1H, bs); 12.27 (1H, bs).

U.V. (H₂O) nm : λ max (E_{1cm}^{1%}) : 316 (331); 229 (478)

F.A.B. -M.S. m/z : 1209, M⁺+1; 1231, M⁺+23; 1128, M-80;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3-萘磺酸)二鈉鹽；

I.R. (KBr) cm^{-1} : 3430 b, 1640, 1585, 1200, 1030

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.84 (6H,s); 6.86 (1H,d); 7.05 (1H,d); 7.24 (1H,d); 7.35 (1H,d); 7.54 (2H,m); 7.70 (1H,dd); 7.90 (2H,m); 8.15 (1H,d); 8.15 (1H,d); 8.95 (1H,bs); 9.94 (1H,bs); 10.03 (1H,bs).

U.V. (H_2O) nm : λ max ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) : 304 (366); 226 (1002)

F.A.B. M.S.: m/z 1005, $\text{M}^+ + \text{H}$; 1027, $\text{M}^+ + 2\text{Na}$;

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1-萘磺酸)二鈉鹽；

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.84 (3H,s); 3.85 (3H,s); 6.82 (1H,d,J=1.8); 7.06(1H,d,J=1.8); 7.09 (1H,d,J=1.8); 7.39-7.54 (3H,m); 7.74 (1H,dd,J=1.3,J=.3, J=8.2); 7.93-8.02 (2H,m); 8.13 (1H,bs); 8.26 (1H,dd,J=1.5,J=7.3); 9.93 (1h,bs); 12.20 (1H,bs);

F.A.B. M.S. : m/z 1005, $\text{M}^+ + \text{H}$; 1027, $\text{M}^+ + \text{Ne}$;

U.V. (H_2O) nm : λ max ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) : 312 (490); 224 (831);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綑

五、發明說明(20)

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,6-萘二磺酸)四鈉鹽；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,6-萘二磺酸)四鈉鹽；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,5-萘二磺酸)四鈉鹽；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,5-萘二磺酸)四鈉鹽；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,3-萘二磺酸)四鈉鹽；

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,6-萘二磺酸)四鈉鹽；

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,6-萘二磺酸)四鈉鹽；

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,5-萘二磺酸)四鈉鹽；

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,6-萘二磺酸)四鈉鹽；

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,3,5-萘三磺酸)六鈉鹽；

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,4,6-萘三磺酸)六鈉鹽；

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4,6-萘三磺酸)六鈉鹽；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(21)

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1-萘磺酸)二鈉鹽；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2-萘磺酸)二鈉鹽；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3-萘磺酸)二鈉鹽；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(4-萘磺酸)二鈉鹽；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,4,6-萘三磺酸)六鈉鹽；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,6-萘三磺酸)六鈉鹽；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4,6-萘三磺酸)六鈉鹽；及

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,3,5-萘三磺酸)六鈉鹽。

實例 2

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,5-萘二磺酸)。

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,5-萘二磺酸)四鈉鹽(400mg)於水(10ml)之溶液之溶液於安柏萊特(Amberlite)IR-120(H)柱(20毫升)層析，使用水作溶離劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(22)

溶液於真空蒸發至乾，獲得0.3克標題化合物。

實例 3肌肉注射液 40毫克 / 毫升

經由將 40克 8,8'-(羥基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,5-蔡二磺酸)四鈉鹽溶解於注射用水(1000毫升)，並將 1至 10毫升之安瓿密封製備注射用醫藥製劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

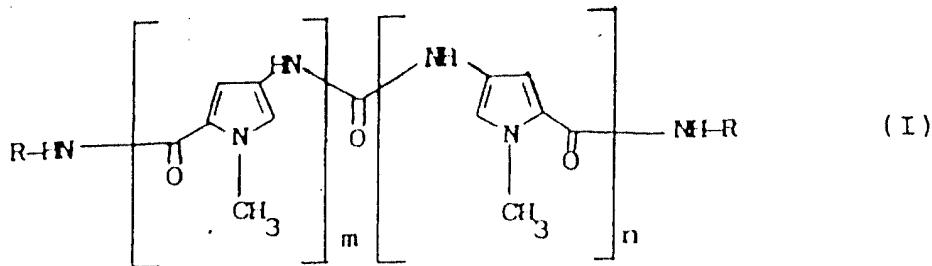
訂

結

四、中文發明摘要（發明之名稱： 用於治療豆狀病毒引起之疾病之含）

有生物活性脲衍生物之醫藥組合物

一種用於治療豆狀病毒引起之疾病之醫藥組合物，其包含式（I）化合物



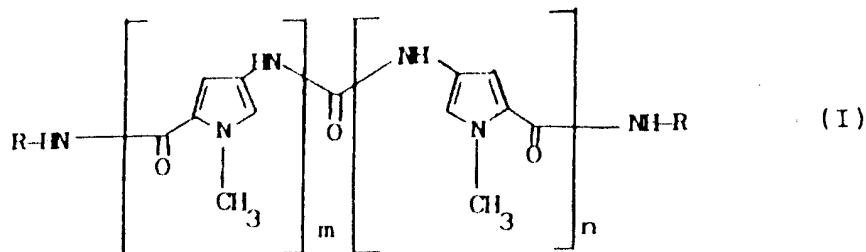
式中

m及n各自相同，且為1至3之整數；及各個R基為相同，且為由1至3個磺酸基取代的萘基，或其醫藥可接受性鹽。

英文發明摘要（發明之名稱：

PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING BIOLOGICALLY
ACTIVE UREIDO DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT
OF LENTIVIRUS-INDUCED DISEASES)

A pharmaceutical composition for use in the
treatment of lentivirus-induced diseases,
comprising a compound of formula (I)

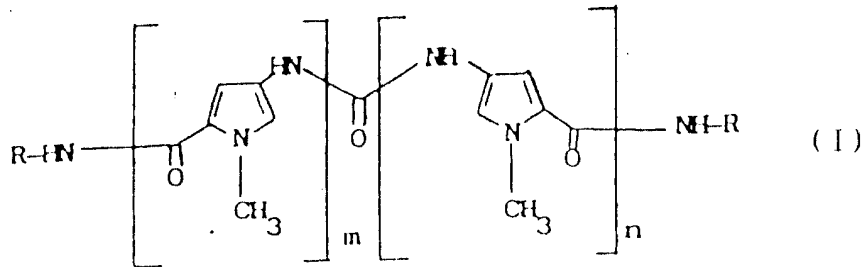


wherein each of m and n, being the same, is an integer
of 1 to 3; and each of the R groups, which are the
same, is a naphthyl group substituted by 1 to 3
sulfonic acid groups, or a pharmaceutically acceptable
salt thereof, is provided.

修正
年 月 日
補充

六、申請專利範圍

1. 一種用於治療豆狀病毒引起之疾病之醫藥組合物，其包含式 (I) 化合物



[式中

m及n各自相同，且為1至3之整數；及各個R基為相同，且為由1至3個磺酸基取代的苯基]，或其醫藥可接受性鹽，

2. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該豆狀病毒為人免疫缺乏病毒。

3. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中m及n個別為2。

4. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該式 (I) 化合物為：

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,5-苯二磺酸)；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,6-苯二磺酸)；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,5-苯三磺酸)；

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,6-苯三磺酸)；

六、申請專利範圍

- 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3-苯二磺酸);
- 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4-苯二磺酸);
- 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4-苯二磺酸);
- 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,5-苯三磺酸);
- 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(5-苯磺酸);
- 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3-苯二磺酸);
- 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,5-苯二磺酸);
- 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,5-苯二磺酸);
- 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3-苯磺酸);
- 8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1-苯磺酸);
- 2,2'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,5-苯二磺酸);
- 7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,6-苯二磺酸);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,6-禁二磺酸);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,5-禁二磺酸);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,5-禁二磺酸);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,3-禁二磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,6-禁二磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,6-禁二磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,5-禁二磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3,6-禁二磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,3,5-禁三磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,4,6-禁三磺酸);

8,8'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4,6-禁三磺酸);

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1-禁磺酸);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2-禁磺酸)；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(3-禁磺酸)；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(4-禁磺酸)；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,4,6-禁三磺酸)；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(1,3,6-禁三磺酸)；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,4,6-禁三磺酸)；

7,7'-(羰基-貳(亞胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亞胺基(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亞胺基))貳(2,3,5-禁三磺酸)；

或其醫藥可接受性鹽。

5.如申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥可接受性鹽為鈉或鉀鹽。

6.如申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥組合物，其中該藥物係用於改善由於感染豆狀病毒而呈血清陽性，或出現病變之病人或患有豆狀病毒誘發之疾病之病人所表現的症狀。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總