

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D207/34

A61K 31/40



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96190784.3

[43]公开日 1997年9月10日

[11] 公开号 CN 1159183A

[22]申请日 96.6.19

[30]优先权

[32]95.7.21 [33]GB[31]9514993.6

[86]国际申请 PCT/EP96/02659 96.6.19

[87]国际公布 WO97/03957 英 97.2.6

[85]进入国家阶段日期 97.3.21

[71]申请人 法玛西雅厄普约翰公司

地址 意大利米兰

[72]发明人 P·科兹 I·贝里亚 L·卡珀隆格
C·福兰泽蒂

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所
代理人 张元忠

权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 作为抗癌和抗病毒剂的二-(2-卤代乙基
)氨基苯基取代的偏端霉素衍生物

[57]摘要

本发明公开了新的抗肿瘤剂和抗病毒剂：式

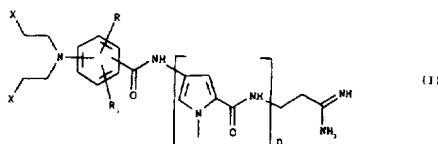
(I) 化合物及其盐，

其中

n 是 2, 3 或 4,

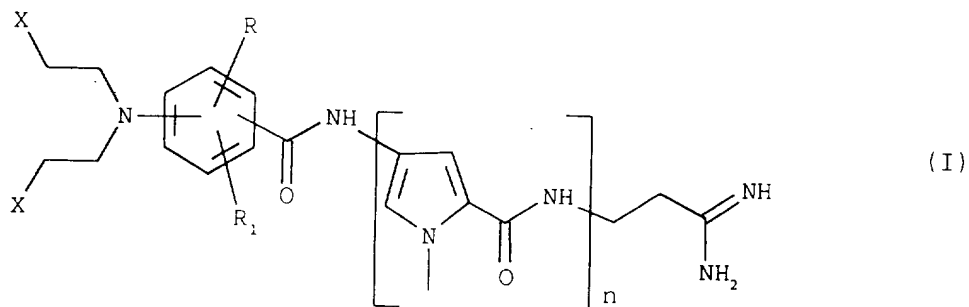
R 和 R₁ 之一是氢、C₁-C₄ 烷基、CF₃ 或 C₁-C₄
烷氧基，另一个独立地是 CF₃、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄
烷氧基；且

X 是卤素。



权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物及其可药用盐,



其中

n 是 2, 3 或 4

R 和 R_1 之一是氢、 $C_1 - C_4$ 烷基、 CF_3 或 $C_1 - C_4$ 烷氧基, 另一个独立地是 CF_3 、 $C_1 - C_4$ 烷基或 $C_1 - C_4$ 烷氧基; 且

X 是卤素。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物及其可药用盐, 其中:

n 是 3;

X 是氯;

R 和 R_1 之一是氢或 $C_1 - C_4$ 烷基, 另一个是 $C_1 - C_4$ 烷基、 CF_3 或 $C_1 - C_4$ 烷氧基。

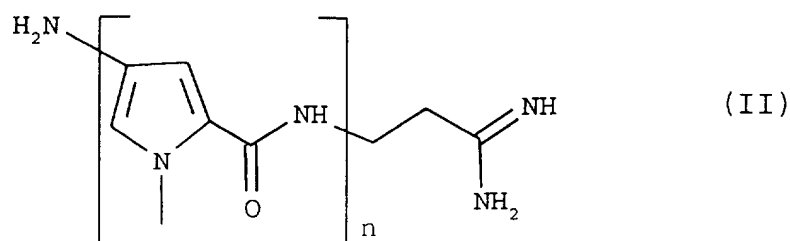
3. 一种选自下列的化合物:

β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

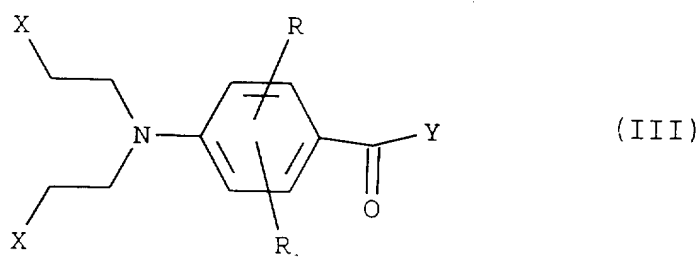
β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3,5-二甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;
 β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-乙基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;
 β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3,5-二乙基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;
 β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲氧基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;
 β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-乙氧基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;
 β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[2-甲氧基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;
 β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[2-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;
 β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-三氟甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒; 和
 β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-三氟甲基-5-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒, 或者它们的可药用盐。

4. 权利要求3的化合物的盐, 其中所述盐是盐酸盐。

5. 一种制备式(I)化合物或其盐的方法, 所述方法包括将其中 n 是如权利要求1中所定义的式(II)化合物



与式(III)化合物



反应,

式(III)中 R, R₁ 和 X 如权利要求 1 所定义并且 Y 是羟基或离去基团; 并且如果需要, 使式(I)化合物成盐或由其盐获得游离化合物, 和/或, 如果需要将式(I)化合物异构体混合物分离成单一异构体。

6. 一种药物组合物, 含有适宜载体和/或稀释剂及作为活性成分的权利要求 1 的式(I)化合物或其可药用盐。

7. 权利要求 1 的式(I)化合物或其可药用盐, 用作抗肿瘤和抗病毒剂。

8. 含有权利要求 1 所定义的式(I)化合物或其可药用盐和另一种抗肿瘤剂的联合制剂产品, 在抗癌治疗中它们可同时、分开或按顺序使用。

9. 权利要求 1 所定义的式(I)化合物或其可药用盐在制备作为抗肿瘤和抗病毒剂的药物组合物中的用途。

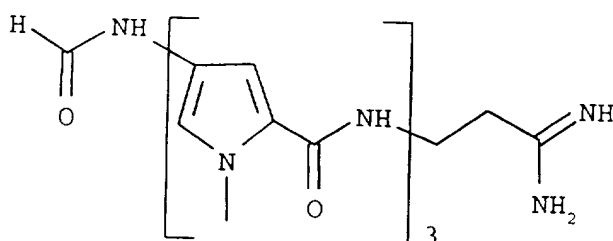
10. 一种治疗患肿瘤哺乳动物的方法, 该方法包括向所述哺乳动物施予治疗有效量的权利要求 1 所定义的式(I)化合物或其可药用盐。

说明书

作为抗癌和抗病毒剂的二 - (2 - 卤代乙基)

氨基苯基取代的偏端霉素衍生物

本发明涉及新的抗肿瘤烷化剂和抗病毒剂，它们与已知的抗生素偏端霉素 A



(偏端霉素 A)

相关，属于吡咯嘧抗生素类；据报道它们与干扰复制和转录的 DNA-AT 序列之间存在可逆性和选择性相互作用[自然 203, 1064(1964); FEBS 通讯 7(1970)90; 核酸研究分子生物学进展, 15, 285(1975)]。

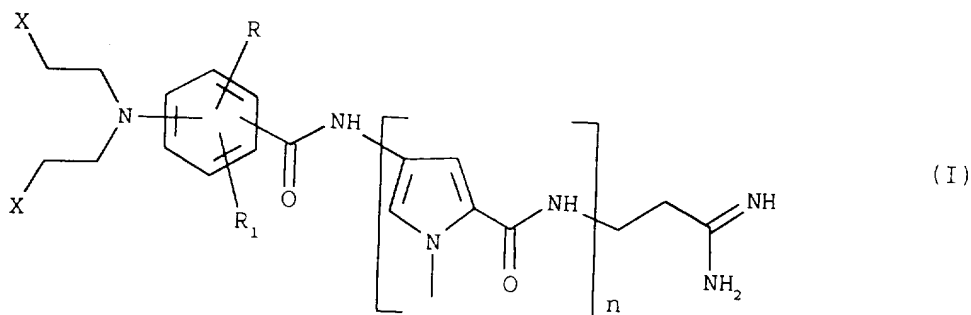
DE-A-1795539 描述了偏端霉素衍生物的制备方法，其中偏端霉素的甲酰基是被氢或者有机 C₁ - C₄ 脂肪酸或环戊基丙酸的酸残基取代的。

EP-B-246868 描述了偏端霉素 A 类似物，其中偏端霉素的甲酰基是被带有烷化基团的芳族、脂族或杂环结构取代的。

现在发现所选的一类化合物落入了 EB-B-246868 的通式，但它们比相关的现有技术化合物具有更有价值的生物学特性。

因此，本发明提供新的位点特异性的氮介，它们的制备方法，含有它们的药物组合物和它们在治疗中的用途。

本发明提供一类新的式(I)化合物



其中

n 是 2, 3 或 4

R 和 R_1 之一是氢、 $C_1 - C_4$ 烷基、 CF_3 或 $C_1 - C_4$ 烷氧基, 另一个独立地是 CF_3 、 $C_1 - C_4$ 烷基或 $C_1 - C_4$ 烷氧基; 且

X 是卤素。

本发明还包括式(I)化合物的可药用盐及所有由式(I)转化的可能的异构体, 包括单体和混合物形式的。

本发明还包括式(I)化合物的代谢物和可药用生物前体 (另外也称为前药)。

烷基和烷氧基可以是分支的直碳链。

$C_1 - C_4$ 烷基优选甲基或乙基。

$C_1 - C_4$ 烷氧基优选甲氧基或乙氧基。

苯环的氨基甲酰基和双卤代乙氨基彼此优选呈间位或对位。

R 和 R_1 可以在苯环的任一个自由碳原子上, 但不在同一个碳原子上。优选 R 和 R_1 之一是氢或 $C_1 - C_4$ 烷基, 另一个是 $C_1 - C_4$ 烷基、 CF_3 或 $C_1 - C_4$ 烷氧基; 或者 R 和 R_1 相同, 是 $C_1 - C_4$ 烷氧基。

式(I)化合物的可药用盐是它们与可药用无机酸或有机酸的盐。

无机酸的例子是盐酸、氢溴酸、硫酸和硝酸; 有机酸的例子是乙酸、丙酸、琥珀酸、丙二酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸和对甲苯磺酸。

优选的 n 值是 3。

X 优选是氯或溴, 尤其是氯。

一类优选的本发明化合物是式(I)化合物及其可药用盐, 其中:

n 是 3;

X 是氯;

R 和 R₁ 之一是氢或 C₁ - C₄ 烷基, 另一个是 C₁ - C₄ 烷基、CF₃ 或 C₁ - C₄ 烷氧基。

本发明的具体化合物实例, 尤其是与盐酸的盐形式的, 是下列化合物:

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3,5-二甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-乙基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3,5-二乙基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲氧基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-乙氧基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

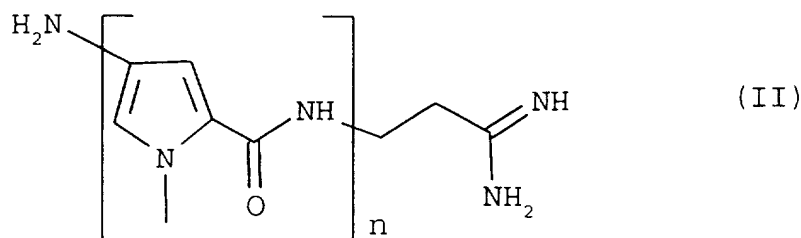
β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[2-甲氧基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[2-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

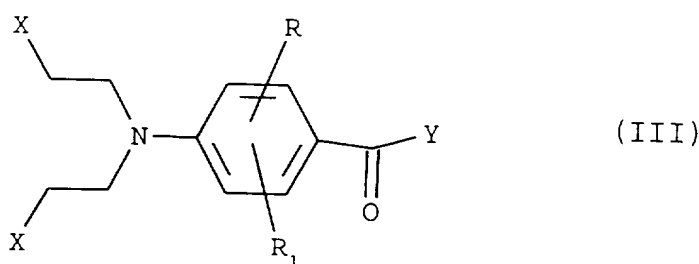
β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-三氟甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒; 和

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-三氟甲基-5-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒。

本发明的化合物及其盐可通过如下方法获得，所述方法包括将其中 n 是如上定义的式(II)化合物



与式(III)化合物



反应，

式(III)中 R ， R_1 和 X 如上述所定义并且 Y 是羟基或离去基团；并且如果需要，使式(I)化合物成盐或由其盐获得游离化合物，和/或，如果需要将式(I)化合物异构体混合物分离成单一异构体。

式(II)化合物与式(III)化合物的反应可按照已知的方法进行，例如 EP-B-246868 中所述的方法。

具体地说，离去基团 Y 可选自卤素、尤其是氯，2,4,5-三氯苯氧基，2,4-二硝基苯氧基，琥珀酰亚氨基-N-氧基和咪唑基。

式(II)化合物与其中 Y 是-OH 的式(III)化合物的反应优选以 1:1 - 1:2 的摩尔比在有机或无机碱和缩合剂的存在下在有机溶剂中进行，所述溶剂是，例如二甲基亚砷、六甲基磷酸三酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、

乙醇、苯或吡啶；所述有机或无机碱是，例如三乙胺、二异丙基乙基胺或者碳酸钠或碳酸氢钠；所述缩合剂是，例如 N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺或 N,N'-二环己基碳化二亚胺。该反应温度可在约-10℃ - 约 50℃ 之间变化，反应时间为约 1 - 约 24 小时。

式(III)中的 Y 是另外的离去基团，如卤素、2,4,5-三氯苯氧基或琥珀酰亚氨基-N-氧基或咪唑基时，式(II)化合物与式(III)化合物之间的反应可在没有缩合剂存在的类似条件下进行。

式(II)化合物是已知化合物，或者可采用制备已知化合物的已知方法制备，例如参见 Arcamone 等，意大利化学公报，97，1097(1967)。式(III)化合物也是已知化合物，或者可通过有机化学中详述的已知方法制备：如参见药物化学杂志，9，882(1966)和 25，178(1982)。

使式(I)化合物成盐及由盐制备游离化合物可采用已知的普通方法进行。

然后，可采用熟知的方法，如分馏结晶或色谱法将式(I)的异构体混合物分离为单一异构体。

按照上述方法制备的式(I)的新化合物可采用常规方法纯化，如硅胶或氧化铝柱色谱法，和/或在有机溶剂中重结晶，所述有机溶剂是，例如低级脂肪醇，如甲醇、乙醇或异丙醇，或者二甲基甲酰胺。

药理学

本发明化合物可作为抗肿瘤和抗病毒剂。具体地说，它们对肿瘤细胞表现出细胞抑制特性，因此它们可用于抑制各种哺乳动物，包括人肿瘤的生长，例如癌，如乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢和子宫内膜癌。所发现的本发明化合物适用的其它肿瘤是，例如肉瘤，如软组织和骨瘤，及血癌，如白血病。

用鼠 L1210 白血病细胞进行的细胞毒性研究评价体外抗肿瘤活性。由体内肿瘤得到细胞并将其接种在细胞培养基中。一直使用直至第十通道细胞。通过计数处理 48 小时后的存活细胞测得细胞毒性。

将处理过的培养基中的细胞生长百分数与对照进行比较。根据剂量-反应曲线计算 IC₅₀ 值（与对照组相比，抑制细胞生长 50 % 的浓度）。

用下述方法，将本发明化合物在体内对鼠 L₁₂₁₀ 的白血病和鼠 M5076 网状细胞肉瘤进行试验，表现出良好的抗肿瘤活性。

通过静脉连续移植保持体内 L₁₂₁₀ 鼠白血病。为进行实验，将 10⁵ 细胞腹膜内注射到从意大利查尔斯河获得的 CD2F1 雌性小鼠中。实验开始时，动物为 8 - 10 周龄。在肿瘤细胞注射后 + 1 天静脉施予化合物。

通过肌内连续移植保持 M5076 网状细胞肉瘤。为进行实验，将 5 × 10⁵ 细胞肌内注射到从意大利查尔斯河获得的 C57B16 雌性小鼠中。实验开始时，动物为 8 - 10 周龄。在肿瘤注射后 3, 7 和 11 天静脉施予化合物。

计算小鼠的存活时间和肿瘤生长，以 T/C%h 和 T.I%表示活性。

处理组的平均存活时间

$$T/C = \frac{\text{处理组的平均存活时间}}{\text{未处理组的平均存活时间}} \times 100$$

未处理组的平均存活时间

T.I. = 与对照组相比的抑制肿瘤生长的 %

Tox: 由于毒性而死亡的小鼠数。

当小鼠在对照组和/或观测到明显体重降低和/或观察到脾和/或肝变小之前死亡时进行 Tox 测定。

在这些肿瘤模型中，本发明的化合物与 EP-B-0246868 中十分相近的化合物相比，具有更高的抗肿瘤活性。

例如，代表性的化合物β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒（内部代码 FCE 29325）和β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3,5-二甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒（内部代码 FCE 29721）与 EP-B-0246868 中的已知化合物β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒（内部代码 FCE 24517）对抗播散性 L₁₂₁₀ 小鼠白血病的活性数据显

示如下。

表 1

化合物(内部代 码)	mg/kg	T/C %	Tox
FCE 29325	3.13	191	0/10
FCE 29721	3.13	183	0/10
FCE 24517	3.13	133	0/10

上表的活性数据表明在苯甲酰芥的苯环上带有所述取代基的本发明的化合物与十分相近的未取代的已知化合物 FCE 24517 相比，有着更高的活性。

本发明化合物还能有效地干扰病原性病毒的复制活性，从而使组织细胞免受病毒感染。

它们对下述病毒都具有对抗活性，例如 DNA 病毒，如疱疹病毒，像单纯性疱疹病毒和带状疱疹病毒； RNA 病毒，如鼻病毒和腺病毒；及逆转录病毒，如肉瘤病毒，像鼠肉瘤病毒和白血病毒，如血友病病毒（ Friend leukemia ）。如下在体液介质中测试疱疹病毒、考克塞基病毒和呼吸合包体病毒。将从 200 - 1.5mcg/ml 的顺次两倍稀释液双重分配到 96 孔微滴定板中， 0.1ml/孔，用于组织培养。

立即加入用约 5×10^3 个 TCID₅₀ 病毒感染的细胞悬浮液（ 2×10^5 细胞/ml ）， 0.1ml/孔。

在 5 % CO₂、 37 °C 下培养 33 - 5 天后，用显微镜观察评价细胞培养物，并测定最小抑制浓度(MIC)， MIC 是测定与感染的对照组相比消除细胞病效果的最小浓度。

本发明的化合物可通过常规途径，例如经非胃肠道，如通过静脉注射或输注，肌内，皮下，局部或口服途径施予包括人类的哺乳动物。

剂量依赖于患者的年龄、体重和身体状况及施用途径。

例如，对于化合物 FCE 20325 而言，施予成人患者的适宜剂量为约 0.1 ~ 约 150 - 200mg 每剂，每日 1 - 4 次。

正如前面所述，本发明的药物组合物含有作为活性成分的式(I)化合物和一种或多种可药用赋形剂。

本发明的药物组合物通常可按照下述常规方法进行制备，并且它们可以适宜的药剂形式施用。

例如，用于静脉注射或输注的溶液可含有载体，如无菌水或者优选无菌的等渗盐水溶液。

用于肌肉注射的悬浮液或溶液可含有活性化合物和可药用载体，如无菌水，橄榄油，油酸乙酯，二醇类，如丙二醇；并且如果需要，还含有适宜量的力多卡因盐酸盐。

在用于表皮治疗的局部应用剂型如霜剂，洗剂或糊剂中，活性成分可与常用的油性或乳化赋形剂混合。

固体口服剂型，如片剂和胶囊，可含有活性成分和稀释剂，如乳糖、葡萄糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉和马铃薯淀粉；润滑剂，如二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸钙或镁和/或聚乙二醇；粘合剂，如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂，如淀粉、藻酸、藻酸盐、淀粉甘醇酸钠；发泡混合物；色素；甜味剂；润湿剂，如卵磷脂、土温、硫酸月桂酯；及一般说来，药物制剂中常用的无毒的药理学惰性物质。所述药物制剂可以已知的方法进行制备，如通过混合、制粒、压片、包糖衣或包衣过程制备。

另外，本发明还对需此治疗的患者提供了一种治疗的肿瘤和病毒感染的方法，包括向所述患者施用本发明的组合物。

本发明的另一个目的是提供一种联合治疗包括人类在内的哺乳动物癌症患者的癌症或缓解其症状的方法，该方法包括给予：

- 1) 本发明的化合物或其可药用盐，和
- 2) 另一种抗肿瘤剂，它们的联合用量应足以按时产生疗效。

本发明还提供含有本发明化合物或其可药用盐和另一种抗肿瘤剂的产品，作为联合制剂，在抗癌治疗中它们可同时、分开或按顺序使用。

术语“抗肿瘤剂”是指包含单独一种抗肿瘤药和“合剂”，即临床实践中的这类药的混合物。

可与本发明化合物配制或可以联合治疗方法施用的抗肿瘤剂的实例包括阿霉素、柔红霉素、表柔比星、依达比星、依托泊甙、氟尿嘧啶、美法仑、环磷酰胺、4-去甲氧基柔红霉素、博来霉素、长春碱、和丝裂霉素及两种或三种上述的混合物。

因此，本发明的化合物可用于治疗缓解癌症。可将它们与一种抗肿瘤剂一起施予可治疗的癌症患者，所述抗肿瘤剂是，例如上述的 anthracycline 糖甙，如阿霉素、柔红霉素、表柔比星、4-去甲氧基柔红霉素或依达比星。

本发明的化合物和抗肿瘤剂，如 anthracycline 糖甙可改善患者的症状，所述患者是淋巴瘤白血病和肉瘤，例如成髓细胞白血病、成神经细胞瘤、威尔姆斯肿瘤或者膀胱、乳腺、肺或甲状腺恶性肿瘤。

下述实施例旨在说明而不具有限制性。

缩写 DMF、DMSO 和 P.M.R. 分别代表二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和质子核磁共振。

实施例 1

化合物 β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒盐酸盐

第一步 中间体 3-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯甲酸

往 2g 市售的 3-甲基-4-氨基苯甲酸乙酯的 100 ml 25 % 乙酸悬浮液中加入 20 ml 环氧乙烷。将该混合物在室温搅拌 2 天，用碳酸氢钠中和并用乙酸乙酯萃取 (2 x 100 ml)。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩，得到白色沉淀 3-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯甲酸，过滤，将其悬浮于 10 ml 23% 盐酸溶液中，在冰中冷却，加入 1.8ml 磷酰氯。将该混合物回流 2 小时，冷却并用水稀释，再乙酸乙酯萃取 (2 x 50ml)。

将合并的有机相干燥 (Na_2O_4)，真空蒸除溶剂，得到 2g 中间体。

m.p. 108 - 110°C

FAB-MS: m/z: 276 (20, [M+H]⁺)

P.M.R. (CDCl₃) δ: 7.9 (m, 2H); 7.15 (m, 1H); 3.5 (m, 8H);
2.35 (s, 3H)

第二步 标题化合物

往 630 mg 中间体的 10 ml 苯溶液中加入 1.8 ml 亚硫酸氯。将该混合物回流 2 小时，真空蒸除溶剂，将粗固体残渣溶于 15 ml 二恶烷，并将少量该溶液加到 400 mg N-偏端霉素 A 和 255 mg 碳酸氢钠的 10 ml 水溶液中。将该混合物搅拌 1 小时，然后加入 2N 盐酸溶液直至 pH=1。真空蒸除溶剂，固体残渣经硅胶闪式柱色谱用二氯甲烷、甲醇混合物纯化，得到 500 mg 标题混合物。

FAB-MS: m/z: 711 (45 [M+H]⁺), 258 (75)

P.M.R. (DMSO) δ: 10.19 (s, 1H); 9.97 (s, 1H); 9.91 (s, 1H);
8.7 (bs, 4H); 8.21 (t, J=5.7 Hz, 1H); 7.74 (m, 2H); 7.29 (d,
J=1.8 Hz, 1H); 7.28 (d, J=7.5 Hz, 1H); 7.22 (d, J=1.8 Hz,
1H); 7.17 (d, J=1.8 Hz, 1H); 7.08 (d, J=1.8 Hz, 1H); 7.05 (d,
J=1.8 Hz, 1H); 6.94 (d, J=1.8 Hz, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.83 (s,
3H); 3.80 (s, 3H); 3.3-3.7 (m, 10H); 2.6 (t, J=6.6 Hz, 2H);
2.33 (s, 3H).

通过类似方法，使用适宜中间体可获得下列化合物：

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3,5-二甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒盐酸盐

FAB-MS: m/z: 725 (90 [M+H]⁺)

U.V. (EtOH 95%) λ 310; ε = 42985

P.M.R. (DMSO) δ : 10.22 (s, 1H); 10.01 (s, 1H); 9.94 (s, 1H); 8.99 (s, 2H); 8.64 (s, 2H); 8.21 (t, $J=5.7$ Hz, 1H); 7.61 (s, 2H); 7.29 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 7.21 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 7.18 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 7.08 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 7.05 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 6.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 3.86 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.62 (m, 2H); 3.60-3.30 (m, 8H); 2.62 (m, 2H); 2.35 (s, 6H).

β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-乙基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒盐酸盐;

β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3,5-二乙基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲氧基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-乙氧基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[2-甲氧基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[2-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒;

β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-三氟甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒; 和

β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-三氟甲基-5-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒。

实施例 2

片剂 (片重 0.250 mg, 含 50 mg 活性物质), 可如下进行制备:

● 每 10,000 片的组成

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒盐酸盐;	500 g
乳糖	1,400 g
玉米淀粉	500 g
滑石粉	80 g
硬脂酸镁	20 g

将β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒盐酸盐，乳糖和半量的玉米淀粉混合；然后将该混合物加压过 0.5 mm 目筛。

将玉米淀粉(10g)悬浮于温水(90 ml)中，用所得糊将粉末混合物制粒。将颗粒干燥并在 1.4 mm 目筛上使其细碎，然后加入剩余量的淀粉、滑石和硬脂酸镁，仔细地混合并压成片。

实施例 3

胶囊（每胶囊重 0.200 g，含 20 mg 活性物质），可如下进行制备：

每 500 粒胶囊的组成

β-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒盐酸盐;	10 g
乳糖	80 g
玉米淀粉	5 g
硬脂酸镁	5 g

将该制剂包囊在两段硬明胶胶囊中，每粒胶囊 0.200 g。

实施例 4

肌内注射液 25 mg/ml

将 25 g β -[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-甲基-4-N,N-二(2-氯乙基)氨基苯-1-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]吡咯-2-甲酰氨基]丙脒盐酸盐溶于无菌丙二醇 (1000 ml) 中制备可注射的药物组合物, 并将其封入 1-5 ml 的安瓿中。