



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91100140.9

[51]Int.Cl⁶

C07D207 / 34

[45]授权公告日 1996年9月11日

[24]颁证日 96.3.9

[21]申请号 91100140.9

[22]申请日 91.1.10

[30]优先权

[32]90.1.11 [33]GB[31]9000644.6

[73]专利权人 药制品公司

地址 意大利米兰

[72]发明人 尼古拉·莫吉利 吉瓦尼·比索里

阿来多·皮诺 玛利亚·格兰迪

玛利那·西莫

A61K 31 / 40

[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 侯天军

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

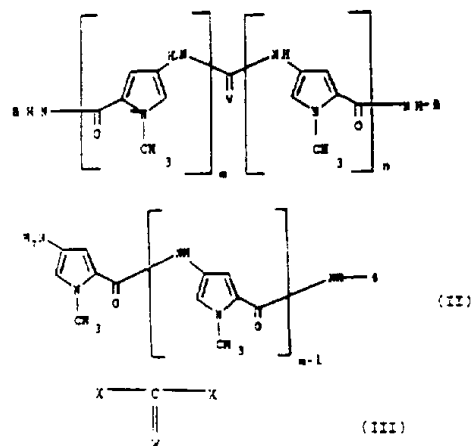
[54]发明名称 新的聚4-氨基-2-羟基-1-甲基化合物
脲基衍生物的制备方法

[57]摘要

本发明涉及了制备具有式 (I) 结构的取代吡咯化合物, 及其药用盐的方法。

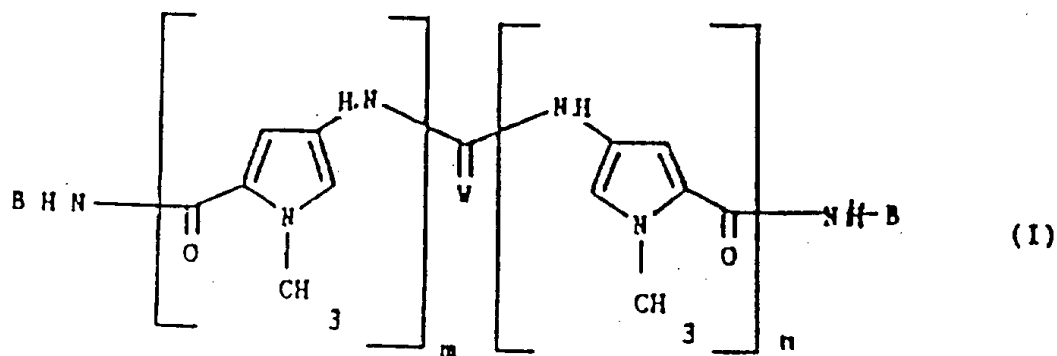
该方法包括了式 (II) 化合物或其盐与式 (III) 化合物的反应, 必要时盐化如此获得的式 (I) 化合物; 和 / 或必要时, 从该盐中制备游离的式 (I) 化合物, 所述化合物适于用作血管生长抑制剂。

式 (I) (II) (III) 中的取代基含义详见说明书。



权利要求书

1. 一种制备式(I)化合物及其药用盐的方法

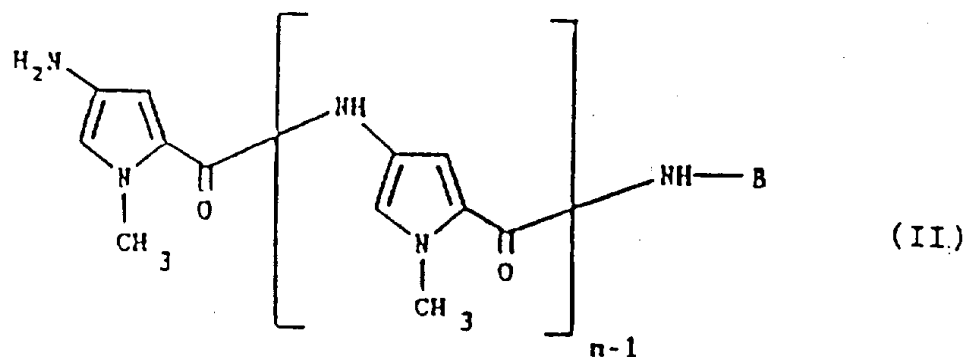


式中：

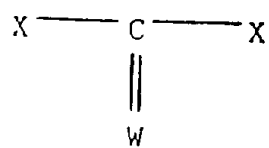
每个 m 和 n 是相同的，为 1—3 的整数， w 为氧，

每个 B 基团是相同的，它是被 1, 2 或 3 个酸性基团取代的苯基，所述酸性基团分别为磺酸基、硫酸基、胺磺酰基、亚磺酸基、膦酸基、磷酸基、磷酰胺酸基和羧基；

该方法包括式(II)化合物或其盐，与式(III)化合物反应，必要时，盐化如此获得的式(I)化合物；和/或必要时，从该盐中制备游离的式(I)化合物，



其中 n 和 B 如以上所定义,



(III)

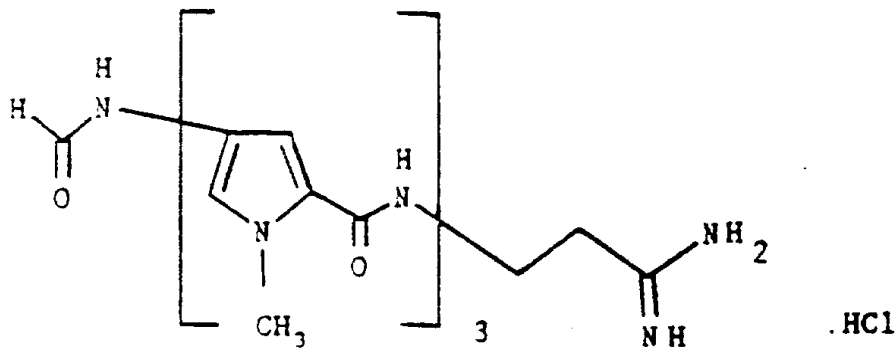
其中 w 如上所定义, 每个 x 基团^为可相同或不同的离去基团。

新的聚 4-氨基-2-羧基-1-甲

基化合物脲基衍生物的制备方法

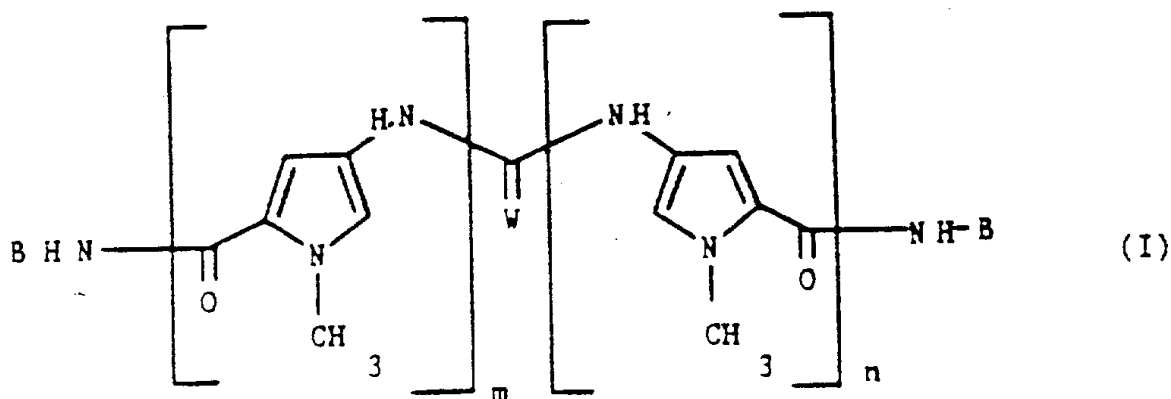
本发明涉及取代吡咯的脲基衍生物的制备方法，以及含有这些化合物的药物组合物的制备方法。

本发明的吡咯衍生物可视为远霉素盐酸盐 (Distamycin A) 衍生物，它是一种具有以下结构的已知化合物：



有关远霉素盐酸盐 (Distamycin A) 的文献包括，例如 Nature 203, 1064 (1964)。

本发明提供了具有通式 (I) 的取代羧基吡咯的脲基衍生物，及其药用盐。



其中：

每个 m 和 n 是相同的，为整数 $1 \sim 3$ ， W 是氧或硫。

每个 B 基团是相同的，它们是

- a) 饱和或不饱和的、被一个或多个酸性基团取代的碳环或稠合碳环；
- b) 饱和或不饱和的，含一个或多个杂原子如氮、氧和硫，被一个或多个酸性基团取代的杂原子单环或杂原子双环；
- c) 被一个或多个酸性基团取代的吡喃或呋喃糖基；
- d) 一个 $CH_2(CH_2A)_rCH_2A$ 基团，其中每个 A 基团可以相同或不同，为一个酸性基团；

若在 B 基团上存在两个或多个的酸性基团，如在 a)，b)，和 c) 中所定义，则这些酸性基团可以相同或不同。例如上述 a)，b)，c) 和 d) 给出的 B 的定义中的酸性基团可以选自以下几种：磺酸基，硫酸基，胺磺酰基，亚磺酸基，磷酸基，磷酰基，磷酰胺酸基和羧基即： SO_3H ， SO_4H ， SO_3NH_2 ， SO_2H ， PO_4H_2 ， PO_3H_2 ， PO_3NH_2 ，和 CO_2H 。

a)，b)，c) 所定义的 B 基团，最好是被以上所述的 $1 \sim 3$

个酸性基团所取代。

如果 B 为上述 a) 所定义的一个环, 则它可是例如苯基或萘基。若 B 为上述 b) 所定义的一个环时, 则它可是例如四氢吡喃基或四氢呋喃基。若 B 为上述 c) 所定义的一个糖基时, 则它可是由葡萄糖或核糖衍生而来的基团。如果 B 为上述 d) 所定义基团时, r 最好为 2。

已经提到, 本发明也包括式 (I) 化合物的药用盐。

药用盐可以是与无机碱, 例如, 钠, 钾, 钙和铝的氢氧化物形成的药用盐, 也可是与有机碱形成的药用盐, 所述的有机碱例如有: 赖氨酸、精氨酸, N-甲基-葡萄糖胺, 三乙胺, 三乙醇胺, 二苄基胺, 甲基苄基胺, 二(2-乙基-己基)-胺, 哌啶, N-乙基-哌啶, N, N-二乙基氨基乙胺, N-乙基吗啉, β -苄乙基胺, N-苄基- β -苄乙基胺, N-苄基-N, N-二甲基胺, 以及其它可使用的有机胺。

本发明中的较好化合物是这样的式 (I) 化合物或药用盐, 其中 m 和 n 相同, 为 2; w 为氧, 每个 B 基团相同, 它是 a') 被 1-3 个酸性基团取代的不饱和碳环或稠合碳环; b') 被 1-3 个酸性基团取代的四氢吡喃或四氢呋喃环; c') 被 1-3 个酸性基团取代的葡萄糖呋喃糖基;

本发明中的较好化合物的具体例子是以下化合物及其药用盐, 尤其是钠盐或钾盐:

8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 3 - 萘二磺酸));

8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚

氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (3, 5-萘二磺酸);

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (2, 5-萘二磺酸);

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (2, 4-萘二磺酸);

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 6-萘二磺酸);

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (2, 6-萘二磺酸);

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (2, 6-萘二磺酸);

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 5-萘二磺酸);

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1-萘磺酸);

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (3-萘磺酸);

8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (5 - 萘磺酸)

8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 3, 5 - 萘三磺酸) ;

8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 4, 6 - 萘三磺酸) ;

8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (2, 4, 6 - 萘三磺酸) ;

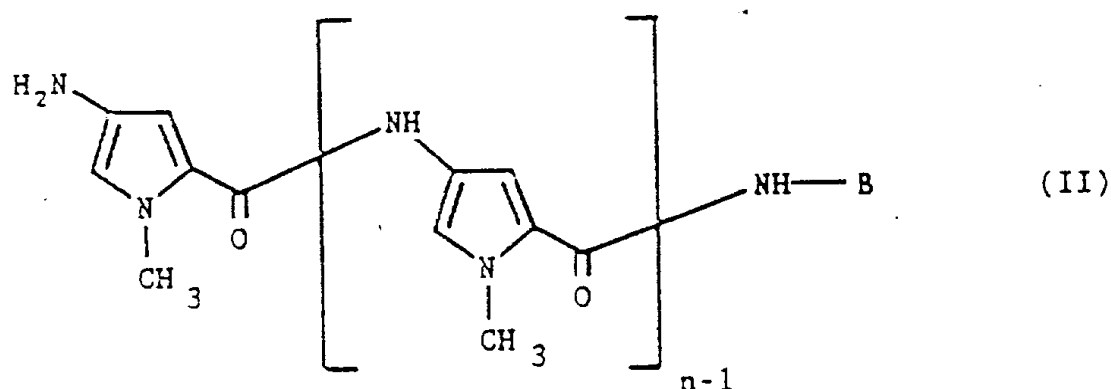
8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 3, 6 - 萘三磺酸) ;

8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (2, 3, 5 - 萘三磺酸) ;

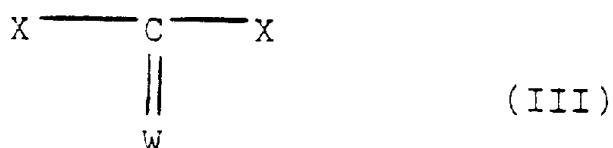
2, 2' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (2 - 脱氧 - D - 葡萄糖 - 6 硫酸盐) ; 和 2, 2' (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (2 - 脱氧 - D - 葡萄糖 - 6 - 磷酸盐) ;

本发明的化合物及其盐, 可以利用式 (II) 化合物或其盐与式 (III) 化合物反应来制备, 必要时, 盐化如此得到的式 (I) 化合

物；和/或必要时，从该盐制得游离的式 (I) 化合物。



式中 n 和 B 如上所定义。



式中 w 如上述所定义，每个 x 基团，可以相同或不同，为一个好的离去基团。

式 (II) 化合物的盐，可以是与无机碱形成的盐，例如上述本发明的药用盐，以钠盐和钾盐为佳。

根据 x 的含义，较好的离去基团是卤素原子，特别是氯原子，或其它容易被置换的基团，如：咪唑基，三唑基，对硝基苯酚或三氯苯酚。

式 (II) 化合物或其盐，与式 (III) 化合物的反应是一个已知反应，可以用众所周知的方法进行，例如可以按照有机化学中该类反应

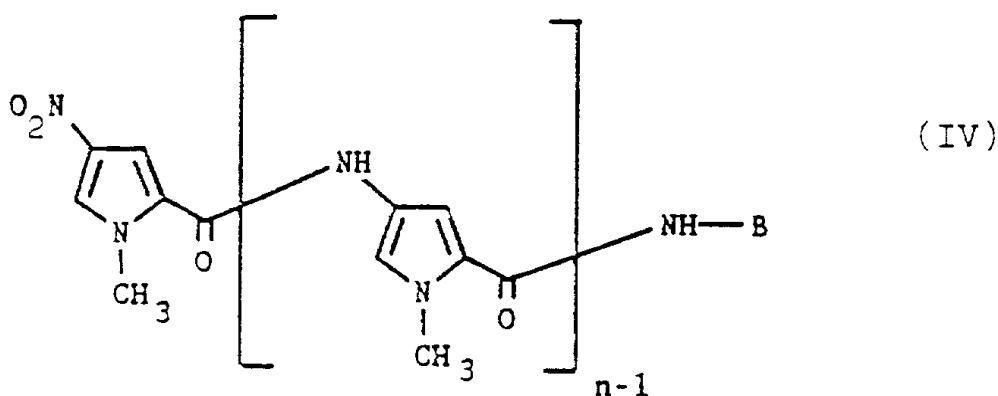
的条件，亦即脲衍生物的合成条件进行反应。较为理想的是当式(Ⅲ)化合物中x为卤素，例如氯时，式(Ⅱ)化合物或其盐与式(Ⅲ)化合物的分子比约为1:1~1:4时，反应最好在有机溶剂如二甲基亚砷，六亚甲基磷酰胺，二甲基乙酰胺，或二甲基甲酰胺或它的含水混合物，或水/二噁烷或水/甲苯混合物中，在有机碱如三乙胺或二异丙基乙胺，或在无机碱如碳酸氢钠或乙酸钠存在下进行反应。反应温度范围为-10~50℃，反应时间1~12小时。

按上述方法制备的式(Ⅰ)化合物可以用常规方法例如：硅胶柱色谱法或氧化铝色谱法，或者在有机溶剂如低碳脂肪醇或二甲基甲酰胺进行重结晶的方法来提纯。

式(Ⅰ)化合物的盐化方法，可以按本领域已知方法进行。

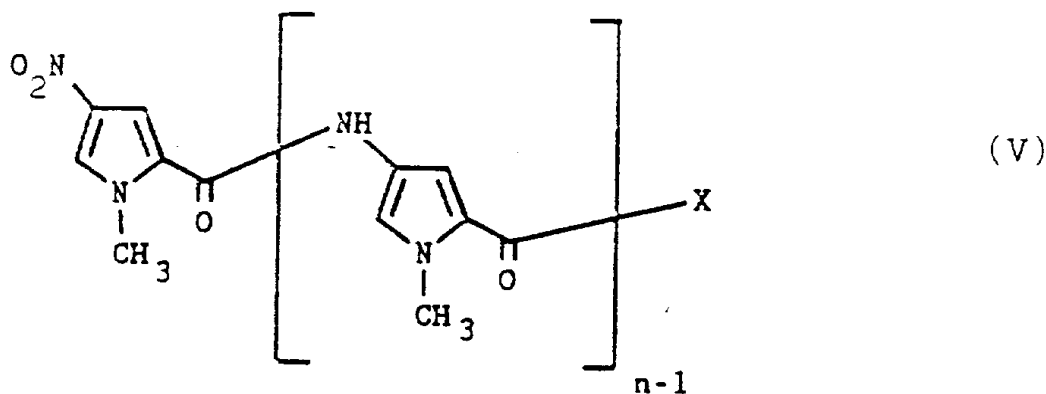
式(Ⅱ)化合物可以根据已知的方法制得。

例如式(Ⅱ)化合物可以按本领域已知方法，通过还原式(Ⅳ)化合物来制备。



其中：

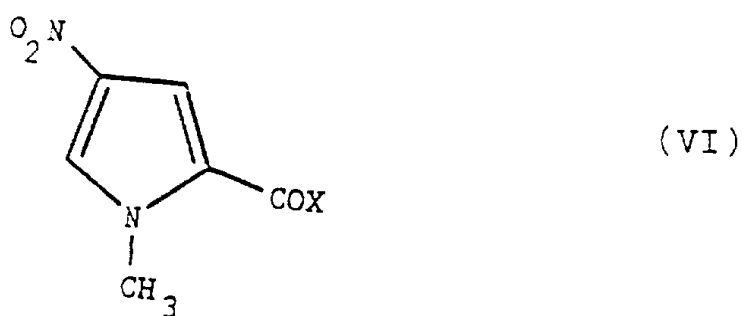
n 和 B 如上所定义。式 (N) 化合物可由式 $B-NH_2$ 所示的胺 (其中 B 如上所定义) 与式 (V) 化合物反应来制备。



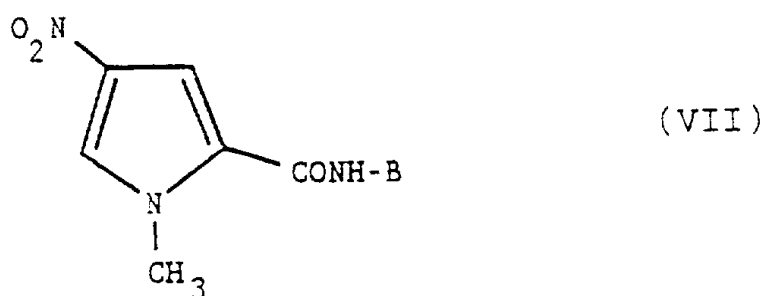
式中:

n 和 x 如上所定义。

式 $B-NH_2$ 所示的胺与式 (V) 化合物的反应是一个已知反应
 另一方面, 式 (N) 化合物 (其中 n 为 2 或 3) 可通过多步反应
 制备, 该多步反应包括式 (VI) 化合物与式 $B-NH_2$ 所示胺 (其中
 B 如上所定义) 反应。

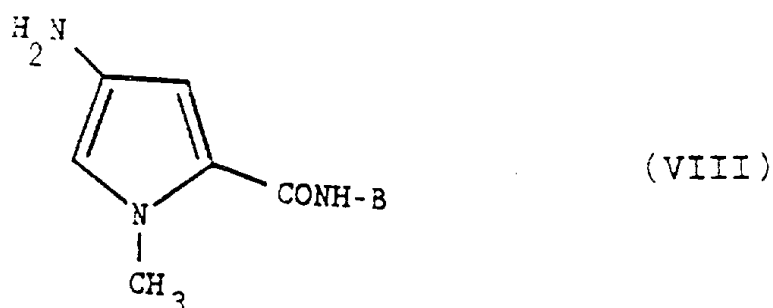


该反应以通常的方式进行, 得到式 (VII) 化合物。



其中 B 如上所定义。

式 VII 化合物按通常方法还原后成为式 VIII 化合物



式中 B 如上所定义，该化合物接着与式 VI 化合物反应，便得到式 N 化合物，其中 n 为 2。若需要 n 为 3 的式 (N) 化合物，还需要进一步的还原和酰化步骤。

式 (V) 化合物是已知化合物，可根据 *Heterocycles* Vol 27, No 8, 1988, P 1945-52, 所述的方法来制备。

式 (VI) 化合物和式 B-NH₂ 所示的胺，是已知化合物，也可以按已知的方法容易地制得。

已经发现本发明化合物作为血管生成抑制剂具有活性。

血管生成抑制剂是指能够抑制新的血管生成的制剂。因此本发明化合物在治疗包括人在内的动物的几种病状时是有用的，其中新的血

管生成是有害的，这些病状例如包括慢性炎，糖尿病性视网膜病，牛皮癣，风湿病样的关节炎和瘤生长。更具体讲，在治疗癌症中，本发明化合物可以单独给药或与抗瘤药物联合给药，例如，与阿霉素，鬼臼乙叉甙，氟脲嘧啶，mephalan, 癌得星，争光霉素，长春花碱或自力霉素联合给药。已经发现，本发明的化合物在根据 Folkman 方法 (Nature, 297, 307 (1982)) 的绒膜尿囊膜试验中具有活性，从而表明，本发明化合物具有血管生成抑制活性。

此外，已经发现，本发明化合物具有 TNF α 一中和活性，因此它们可用于病理和/或治疗用途，治疗人类其中 TNF α 起有害作用的疾病。这些疾病包括恶病质，脓毒性休克，移植物一对一宿主疾病，爱滋病，大脑疟，风湿性关节炎。例如，已经证明，本发明化合物在经处理的小鼠 L M 细胞上有抑制人类 TNF α 的细胞毒性活性。

本发明化合物可以按通常途径给药，例如通过静脉注射或输注而肠胃外给药，皮下给药，局部给药或口服。剂量取决于患者的年令、体重和病情以及给药途径。

例如，对于成年人，适当的给药剂量为每剂约 0.5 至约 300 mg，一天 1 - 4 次。

本发明的药物组合物可以含有式 (I) 化合物作为活性物质，并联合有一种或多种药用赋形剂和/或载体。本发明的药物组合物按以下常规方法制备并以药学上适当的形式给药。例如，静脉注射或输注用液剂可以含有作为载体的例如无菌水，较好的是它们以无菌等张盐水水溶液形式存在。肌内注射用悬浮剂或液剂可以含有活性化合物以及药用载体，例如无菌水，橄榄油，油酸乙酯，二元醇如丙二醇，必要时，还含有适当量的利度卡因盐酸盐。

以局部应用的形式时，例如以乳膏、洗剂或糊剂的形式用于皮肤治疗时，活性组分可以与常规的 oleoginous 或乳化赋形剂混合。

固体口服剂如片剂和胶囊剂，可以含有活性化合物以及稀释剂如乳糖，葡萄糖，纤维素，玉米淀粉和马铃薯淀粉；润滑剂如硅石，滑石，硬脂酸，硬脂酸钙或镁和 / 或聚乙二醇；粘合剂如淀粉，阿拉伯树胶，明胶，甲基纤维素，羧甲基纤维素，聚乙烯基吡咯烷酮；解聚剂如淀粉，藻酸，藻酸盐，甘油酸淀粉钠；泡腾混合物；杂料；甜剂；润滑剂如卵磷脂，多乙氧基醚，硫酸月桂基酯；以及在药物配方中使用的非毒性和药理不活性物质。所述的药物制剂可按已知方法制备，例如通过混合，造粒，压片，涂糖或涂膜工艺来制备。

此外，本发明还提供了一种治疗其中新的血管生长是有害的病理疾病，例如，慢性炎，例如，在包括人类在内的哺乳动物中慢性炎，糖尿病性视网膜病，牛皮癣，风湿性关节炎和肿瘤，该方法包括给所述的哺乳动物服用本发明组合物。

本发明的任务还是这样的产物，该产物含有式 (I) 化合物或其药用盐，生理活性量的不同活性剂，作为联合制剂同时、分别或连续用来治疗其中 TNF α 起有害作用的疾病。

术语“联合”治疗方法意指包括分别和基本同时服用含有治疗有效量的式 (I) 化合物或其药用盐的组合物，以及含有治疗有效量的不同药物活性剂的药物组合物。

可以与本发明化合物配制的活性剂，基于待治疗的疾病，可以以联合治疗方法进行给药，它们是例 γ - 球蛋白，免疫球蛋白和单克隆抗体产品，抗菌素和抗微生物剂产品，一般情况下，抗微生物剂含有青霉素以及氨基苷（例如庆大霉素，托普霉素）。但是，也可以采用

几种已知的附加剂如头孢菌素。

以下实施例用于说明本发明，但不限制本发明。

实施例 1

8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 5 - 萘二磺酸) 四钠盐

在搅拌下，向 8 - (氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基) (1, 5 - 萘二磺酸) 二钠盐盐酸盐 (0.6 g, 1.02×10^{-3} mol) 于水 (20 ml) 中的溶液，加入乙酸钠 (0.328 g, 4 mol)。该溶液在冰盐浴上冷却至 0°C，然后滴加光气的甲苯溶液 (1 mol - 4 eq)。混合物在 0°C 搅拌 1 小时。真空下蒸除溶剂，用甲醇溶解残余物，并且过滤。蒸发滤液，残余物在硅胶柱上进行色谱分离，以二氯甲烷：甲醇 = 60：40 作为洗脱剂，得到 0.16 g 标题化合物。

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 (1H, s); 8.27 (1H, dd); 9.07 (1H, dd);
9.90 (1H, bs); 12.27 (1H, bs).

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

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

按照类似的方法可以制备以下化合物：

8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯 - 羰基

基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (3-萘磺酸) 二钠盐。

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).

F.A.B. M.S.: m/z 1005, $M^+ + H$; 1027, $M^+ + Na$

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

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1-萘磺酸) 二钠盐;

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (5-萘磺酸) 二钠盐;

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 3-萘二磺酸) 四钠盐;

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (3, 5-萘二磺酸) 四钠盐;

8, 8' - (羰基-双 (亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基 (N-甲基-4, 2-吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (2, 5

—萘二磺酸)四钠盐;

8, 8'—(羰基—双(亚氨基—N—甲基—4, 2—吡咯羰基—亚氨基(N—甲基—4, 2—吡咯)羰基亚氨基))双(2, 4—萘二磺酸)四钠盐;

8, 8'—(羰基—双(亚氨基—N—甲基—4, 2—吡咯羰基—亚氨基(N—甲基—4, 2—吡咯)羰基亚氨基))双(1, 6—萘二磺酸)四钠盐,

8, 8'—(羰基—双(亚氨基—N—甲基—4, 2—吡咯羰基—亚氨基(N—甲基—4, 2—吡咯)羰基亚氨基))双(2, 6—萘二磺酸)四钠盐;

8, 8'—(羰基—双(亚氨基—N—甲基—4, 2—吡咯羰基—亚氨基(N—甲基—4, 2—吡咯)羰基亚氨基))双(3, 6—萘二磺酸)四钠盐;

实施例2

8, 8'—(羰基—双(亚氨基—N—甲基—4, 2—吡咯羰基—亚氨基(N—甲基—4, 2—吡咯)羰基亚氨基))双(1, 3, 5—萘三磺酸)六钠盐;

在搅拌下, 向8—(氨基—N—甲基—4, 2—吡咯羰基—亚氨基(N—甲基—4, 2—吡咯)羰基亚氨基))(1, 3, 5—萘三磺酸三钠盐)盐酸盐(2.19g, 3mmol)于水(60ml)和二噁烷(15ml)中的溶液中, 加入乙酸钠(0.984g, 12mmol)。该溶液在冰浴上冷却至8°C, 然后, 在1小时内, 滴加入被9ml二噁烷稀释的20%的光气的甲苯溶液(3ml, 6mmol)。

混合物于8°C搅拌2小时。真空下蒸除溶剂, 用甲醇溶解残余

物。

滤出盐以后，蒸发滤液，残余物在硅胶柱上进行色谱分离，以二氯甲烷：甲醇=60：40为洗脱剂，得到0.82g标题化合物。

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

N.M.R.(DMSO- d_6): δ 3.30 (3H,s); 3.33 (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).

F.A.B.-MS: m/z 1411, $M^- - H$; 1389, $M^- - Na$

U.V. (H_2O)nm: λ max ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 311 (266), 233 (551).

按类似方法，可以制备以下化合物。

8, 8' - (羰基 - 双(亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基(N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯)羰基亚氨基))双(1, 4, 6 - 萘三磺酸)六钠盐;

8, 8' - (羰基 - 双(亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基(N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯)羰基亚氨基))双(2, 4, 6 - 萘三磺酸)六钠盐;

8, 8' - (羰基 - 双(亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基(N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯)羰基亚氨基))双(1, 3, 6 - 萘三磺酸)六钠盐;

8, 8' - (羰基 - 双(亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基(N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯)羰基亚氨基))双(2, 3, 5 - 萘三磺酸)六钠盐;

实施例3.

8-(氨基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4-醒
2-吡咯)羰基亚氨基))(1,3,5-萘三磺酸三钠盐)盐酸盐。

将化合物8-(硝基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亚氨基
(N-甲基-4,2-吡咯)羰基亚氨基))(1,3,5-萘三磺
酸三钠盐)(2.17g=3mmols)溶解于水(120ml)和1N
HCl(3ml)的混合物中,以Pd(在碳上含量10%,900mg)为
催化剂,在氢压(50p.s.i.)下还原3小时。

滤出催化剂,滤液在真空下浓缩至干,得到2.1g标题化合
物。

I.R.(KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1640, 1520, 1190, 1030

N.M.R.(DMSO-d₆): δ 3.85 (3H,s); 3.90 (3H,s); 7.1 (3H,m);
7.4 (1H,d); 7.95 (2H,m); 8.60 (1H,d);
9.35 (1H,d); 10.1 (4H,bs); 12.3 (1H, bs)

实施例4

8-(硝基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基
-4,2-吡咯)羰基亚氨基))(1,3,5-萘三磺酸三钠盐)

在搅拌下,向含有8-(氨基-(N-甲基-4,2-吡咯)羰
基亚氨基)(1,3,5-萘三磺酸三钠盐)的盐酸盐(1.824g,
3mmols),水(45ml)和1N NaOH(1ml)的溶液中,加入乙
酸钠(0.492g,6mmols)。

用水浴将溶液冷却至5°C,然后在1小时内滴加含有4-硝基-
N-甲基-2-吡咯)羰酰氯(0.567g,3mmols)和二噁烷
(30ml)溶液,在5°C搅拌该混合物1小时,用1NHCl调至PH
为4,真空下蒸发至干,残余物用乙酸乙酯(30ml)搅拌处理1小

时后，过滤，得到标题化合物 (2.1 g) .

I.R. (KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1650, 1520, 1305, 1195, 1030

N.M.R. (DMSO- d_6 ; 80 M.Hz.) δ : 3.89 (3H,s); 3.99 (3H,s);

7.18 (1H,d); 7.46 (1H,d); 7.70 (1H,d);

8.02 (2H,m); 8.2 (1H,d); 8.63 (1H,d);

9.41 (1H,d); 10.45 (1H,b s); 12.42 (1H,b s).

实施例 5

8 - (氨基 (N - 甲基 - 4 , 2 - 吡咯) 羰基亚氨基) (1 , 3 , 5 - 萘三磺酸三钠盐) 盐酸盐 .

含有 8 - (硝基 (N - 甲基 - 4 , 2 - 吡咯) 羰基亚氨基) (1 , 3 , 5 - 萘三磺酸三钠盐) (1.803g = 3mmol s) , 水 (120ml) 和 1 N H C l (3ml) 溶液 , 在 p d (碳上含量 10% , 800g) 催化剂作用下 , 在氢压 (50 p . s . i) 下还原 4 小时 .

滤出催化剂 , 滤液在真空下浓缩至干 , 得到标题化合物 1.8 g .

I.R. (KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1640, 1520, 1190, 1030

N.M.R. (DMSO- d_6): δ 3.9 (3H,s); 7.11 (1H,d); 7.29 (1H,d);

8.6 (1H,d); 9.88 (1H,d); 10.04 (3H, b s)

12.39 (1H, b s). 8.04 (2H,m);

实施例 6

8 - (硝基 (N - 甲基 - 4 , 2 - 吡咯) 羰基亚氨基) (1 , 3 , 5 - 萘三磺酸三钠盐) .

在搅拌下 , 向含有 8 - 氨基 - 1 , 3 , 5 - 萘三磺酸三钠盐 (1.347g = 3mmol s) 及水 (45ml) 溶液中 , 加入乙酸钠

(0.492g = 6mmol), 溶液用冰浴冷却至 5°C, 然后在 1 小时内滴加含有 (4-硝基-N-甲基-2-吡咯) 碳酰氨 (0.943g = 5mmol) 及二噁烷 (45ml) 溶液。混合物在 5°C, 搅拌 3 小时, 用 1N HCl 调至 pH 为 4, 在真空下蒸发至干。

残留液在乙酸乙酯 (300ml) 搅拌处理 1 小时, 过滤, 得到 1.7g 标题化合物。

I.R. (KBr) cm^{-1} : 3440 b, 1650, 1530, 1305, 1200, 1030.

N.M.R. (DMSO-d₆): δ 3.96 (3H, s); 7.84 (1H, d); 8.06 (2H, m);
8.15 (1H, d); 8.63 (1H, d); 9.4 (1H, d);
12.55 (1H, bs).

实施例 7

7, 7' - (羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基))双(1, 3-萘二磺酸)四钾盐。

在搅拌下, 向含有 7-(氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基)(1, 3-萘二磺酸二钾盐)盐酸盐 (160mg, 0.24mmol) 水 (15ml) 及二噁烷 (10ml) 溶液中, 加入乙酸钾 (50mg, 0.51mmol), 在室温下, 半小时内, 滴加用二噁烷 (2ml) 稀释的 20% 光气的甲苯溶液 (0.5ml = 1mmol), 该混合物在室温下搅拌 1 小时。

在真空下蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱进行色谱分离, 用二氯甲烷: 甲醇: 水为 40: 60: 6 的溶液, 作为洗脱剂, 得到 90mg 标题化合物。

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

N.M.R.(DMSO- d_6): \int 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)mm: λ max ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 316.3 (371), 248.95 (444)

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

使用类似方法可以得到下列化合物:

7, 7' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1 - 萘磺酸) 二钠盐;

7, 7' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (2 - 萘磺酸) 二钠盐;

7, 7' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯 - 羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (3 - 萘磺酸) 二钠盐;

7, 7' - 羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯 - 羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (4 - 萘磺酸) 二钠盐;

7, 7' - 羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯 - 羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯, 羰基亚氨基)) 双 (2, 3 - 萘二磺酸) 四钠盐;

7, 7'-羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯-羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯, 羰基亚氨基))双(2,4-萘二磺酸)四钠盐;

7, 7'-羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯-羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基))双(1, 5-萘二磺酸)四钠盐;

7, 7'-羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯-羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基))双(2, 5-萘二磺酸)四钠盐;

7, 7'-羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯-羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基))双(3, 5-萘二磺酸)四钠盐;

7, 7'-(羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基))双(1, 6-萘二磺酸)四钠盐;

7, 7'-(羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基))双(2, 6-萘二磺酸)四钠盐;

7, 7'-(羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基))双(3, 6-萘二磺酸)四钠盐;

7, 7'-(羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基))双(1, 3, 5-萘三磺酸)六钠盐;

7, 7'- (羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基)) 双(1, 4, 6-萘三磺酸)六钠盐;

7, 7'- (羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基)) 双(1, 3, 6-萘三磺酸)六钠盐;

7, 7'- (羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯-羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基)) 双(2, 4, 6-萘三磺酸)六钠盐。

7, 7'- (羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯-羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基)) 双(2, 3, 5-萘三磺酸)六钠盐;

2, 2'- (羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基)) 双(2-脱氧-D-葡萄糖-6-硫酸)二钠盐;

2, 2'- (羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基)) 双(2-脱氧-D-葡萄糖-6-磷酸)二钠盐;

5, 5'- (羰基-双(亚氨基-N-甲基-4, 2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基)) 双(8-喹啉磺酸)二钠盐;

5, 5'- (羰基-双(亚氨基-N-甲--4, 2-吡咯羰基-亚氨基(N-甲基-4, 2-吡咯)羰基亚氨基)) 双(6-喹啉磺酸)二钠盐;

5, 5' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (5, 7 - 喹啉二磺酸) 四钠盐 ;

5, 5' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (6, 8 - 喹啉二磺酸) 四钠盐 .

实施例 8

8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 3, 5 - 萘三磺酸) ;

对含 8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 3, 5 - 萘三磺酸) 六钠盐 (400mg) 水 (10ml) 的溶液, 在 Amberlite IR - 120 (H) 柱上进行色谱分离, 用水作为洗脱剂 .

真空下蒸发至干, 得到 0.3g 的标题化合物 .

实施例 9

肌下注射剂 40mg / ml

一种可注射的药物制剂的制备方法是将 40g 8, 8' - (羰基 - 双 (亚氨基 - N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) - 羰基 - 亚氨基 (N - 甲基 - 4, 2 - 吡咯) 羰基亚氨基)) 双 (1, 3, 5 - 萘三磺酸) 六钠盐溶于作为注射剂的水 (1000ml) 中, 每 1 ~ 10ml 装瓶封口 .