[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07F 9/40
A61K 31/675

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95190139.7

[45]授权公告日 2001 年 1 月 24 日

[11]授权公告号 CN 1061050C

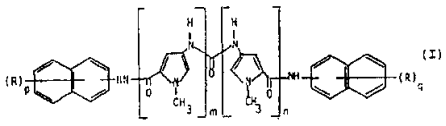
[22]申请日 1995.2.8 [24]颁证日 2000.10.28
[21]申请号 95190139.7
[30]优先权
[32]1994.3.1 [33]GB [31]9403909.6
[86]国际申请 PCT/EP95/00444 1995.2.8
[87]国际公布 WO95/23806 英 1995.9.8
[85]进入国家阶段日期 1995.11.1
[73]专利权人 法玛西雅厄普约翰公司
地址 意大利米兰
[72]发明人 N·默格利 A·格鲁诺拉
A·洛姆巴迪·伯吉 E·佩斯梯
[56]参考文献
US4912199 1990. 3.27 C07C103/52
WO9110649 1991. 7.25 C07D20734
J. MED CHEM1989,32,2368－2375 1989. 1. 1
WOREL LINKED ANTIOIRD AND AMTIFUMOR AGENT RETATED TO NERTOPSIN AND DISTAMY
[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 李 瑛
审查员 张轶东

权利要求书 5 页 说明书 35 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 萘膦酸脲衍生物及其制备方法

[57]摘要

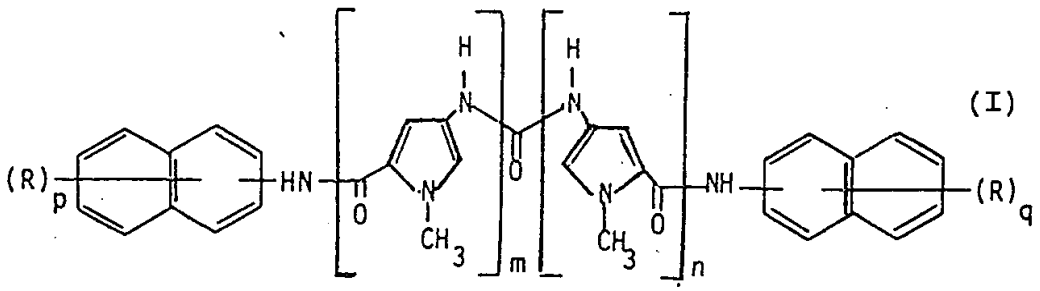
本发明涉及含有式(Ⅰ)化合物及其药物上可接受的盐的新的萘膦酸脲衍生物，在式(Ⅰ)中，相同的 m 和 n 分别是整数 1—4；相同的 p 和 q 分别是整数 1—3；相同的 R 基团分别是游离的或酯化的膦酸基。



ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式（I）化合物及其药物上可接受的盐



其中：相同的 m 和 n 分别是整数 1—4；相同的 p 和 q 分别是整数 1—3；相同的 R 基团分别是游离的或酯化的膦酸基。

2. 权利要求 1 定义的式（I）化合物的酯，其中所说的酯是 C_1—C_6 烷基或苯基—C_1—C_6 烷基酯。

3. 权利要求 1 定义的式（I）化合物及其药物上可接受的盐，其中 m 和 n 均为 2；p 和 q 均为 2；相同的 R 基团均为游离的或 C_1—C_6 烷基或苯基—C_1—C_6 烷基酯化的膦酸基。

4. 一种选自下列一组的化合物： 羰基双—3—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—1，5—二膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—1，7—二膦酸；

羰基双—3—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—1，6—二膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—1，6—二膦酸；

羰基双—3—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—5，7—二膦酸；

羰基双—2—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—1，5—二膦酸；

羰基双—1—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—5，7—二膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—5，7—二膦酸；

羰基双—1—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—5，6—二膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—5，6—二膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—2，5—二膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—6，7—二膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—2，6—二膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—2，7—二膦酸；

羰基双—1—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—5—膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—5—膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—6—膦酸；

羰基双—1—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—6—膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—2，5，6—三膦酸；

羰基双—4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—1，5，7—三膦酸；

羰基双—3—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—萘—1，5，7—三膦酸；

羰基双—3—｛〔4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基｝—萘—1，5—二膦酸；

羰基双—4—｛〔4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基｝—萘—1，7—二膦酸；

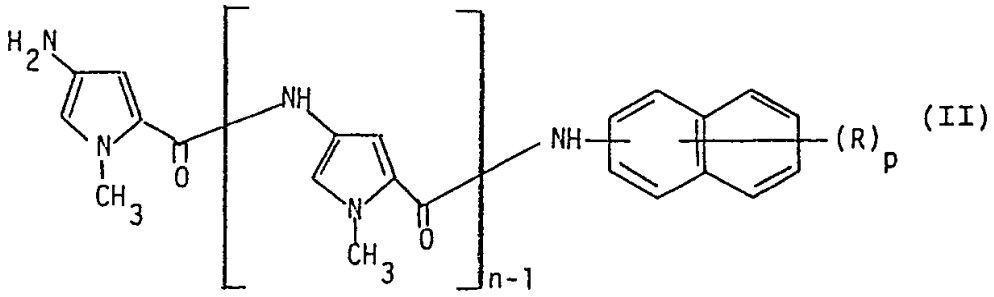
羰基双—1—｛〔4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基｝—萘—5，7—二膦酸；

羰基双—4—｛〔4—（｛4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基｝氨基）—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基｝—萘—5，7—二膦酸；

羰基双－3－{[4－({4－[(4－氨基吡咯－1－甲基－2－羰基)氨基]－1－甲基吡咯－2－羰基}氨基)－1－甲基吡咯－2－羰基]氨基}－萘－1，5，7－三膦酸；

及其 C_1－C_6 烷基和苯基－C_1－C_6 烷基酯以及药物上可接受的盐。

5. 一种权利要求 1 定义的式（I）化合物及其盐的制备方法，该方法包括式（II）化合物或其盐与三氯甲基碳酸酯反应，



其中：n，p 和 R 如权利要求 1 定义；

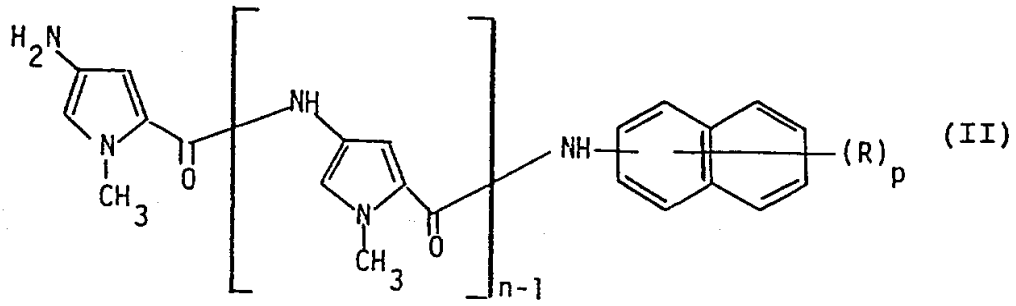
并且如果需要可以将一个式（I）化合物转变成另一个式（I）化合物，和/或，如果需要，盐化式（I）化合物；和/或，如果需要，从式（I）化合物的酯或盐得到其游离酸；和/或，如果需要，酯化式（I）的酸。

6. 一种药物组合物，该药物组合物含有药物上可接受的载体和/或稀释剂和作为活性化合物的权利要求 1－4 任一个中的式(I)化合物或其药物上可接受的盐。

7. 根据权利要求 1－4 任一个中的式（I）化合物或其药物上可接受的盐，用作抗慢病毒剂。

8. 式（II）化合物及其盐，

00.06.05



(II)

其中：n是整数1－4；p是整数1－3；每个R基团是游离的或酯化的膦酸基。

说　　明　　书

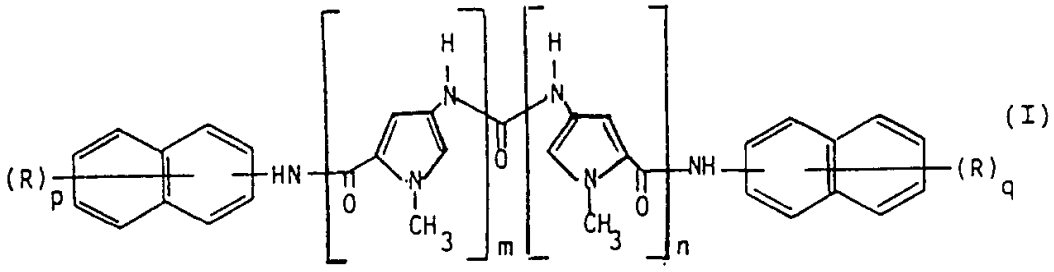
萘膦酸脲衍生物及其制备方法

本发明涉及新的萘膦酸脲衍生物，它们的制备方法，包含它们的药物组合物以及它们在医学上的应用。

在国际申请 *PCT/EP*91/00014 中公开了多—4—氨基—2—羧基—1—甲基—吡咯化合物的脲衍生物。

现已发现，新萘膦酸衍生物和一种选择范围很窄的新萘膦酸——属于 *PCT/EP*91/00014 通式范围，但在其中没有具体公开——具有非常有价值的生物性质。

因此，本发明的主题是具有下式（*I*）的萘膦酸脲衍生物及其药物上可接受的盐



其中：相同的 *m* 和 *n* 分别为整数 1—4；相同的 *p* 和 *q* 分别为整数 1—3；相同的 *R* 基团分别为游离的或酯化的膦酸。

游离的，盐化的或酯化的膦酰基〔$(HO)_2PO$—基〕可以在萘基

的一个或两个苯基部分上。

取代的萘基优选1—，2—，3—或4—萘基，典型的是3—或4—萘基。当萘基被三个游离的，酯化的或盐化的膦酸基取代时，膦酸取代基优选在1—、5—和7—，2—、5—和6—或2—、5—和7—位。当它们被两个游离的，酯化的或盐化的膦酸基取代时，膦酸取代基优选在1—和5—，1—和6—，1—和7—或5—和7—位。当它们被一个游离的，酯化的或盐化的膦酸基取代时，膦酸取代基优选在1—、3—、5—或6—位。本发明还包括式(*I*)化合物所有可能的异构体，立体异构体，它们的混合物以及代谢物和代谢前体或生物前体。

如上所述，本发明也包括式(*I*)酸的酯以及药物上可接受的盐。

每个膦酰基$(HO)_2PO$—的两个酸功能团中只有一个或两个可以被盐化和/或酯化。

本发明盐中，优选每个膦酰基的两个酸功能团中只有一个被盐化，而在本发明酯中，优选每个膦酰基的两个酸功能团中有两个被酯化。

例如，式(*I*)酸的酯是具有支链或直链烷基链的烷基和芳烷基酯。C_1—C_6烷基和苯基—C_1—C_6烷基酯是更优选的，典型的有甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，苄基和苯乙基酯。

药物上可接受的盐的例子有与无机碱如钠，钾，钙和铝氢氧化物形成的那些盐，或与有机碱如赖氨酸，精氨酸，*N*—甲基葡胺，三乙胺，三乙醇胺，二苄胺，甲基苄胺，二—(2—乙基—己基)—胺，哌啶，*N*—乙基哌啶，*N*，*N*—二乙氨基乙胺，*N*—乙基吗啉，*β*—苯乙胺，*N*—苄基—*β*—苯乙胺，*N*—苄基—*N*，*N*—二甲胺和其它可接受的有机胺形成的那些盐。其中钠和钾盐是优选的。

如上所述，本发明还包括式(I)化合物的药物上可接受的生物前体(也可称作药物前体)，即，不同于上述式(I)但给人服用时在体内直接或间接地转化成式(I)化合物的化合物。

优选的式(I)化合物是其中 m 和 n 为 2；p 和 q 为 2；相同的 R 基团为游离的或 C_1—C_6 烷基或苯基—C_1—C_6 烷基酯化的膦酸基化合物及其药物上可接受的盐。

本发明优选的化合物实例有：

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,7—二膦酸；

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,6—二膦酸；

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—2—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5—二膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕

—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,5—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—6,7—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,7—二膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5—膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5—膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—6—膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—6—膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,5,6—三膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5,7—三膦酸；

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕

—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5,7—三膦酸；

羰基双—3—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基} 氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—1,5—二膦酸；

羰基双—4—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基} 氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—1,7—二膦酸；

羰基双—1—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基} 氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—5,7—二膦酸；

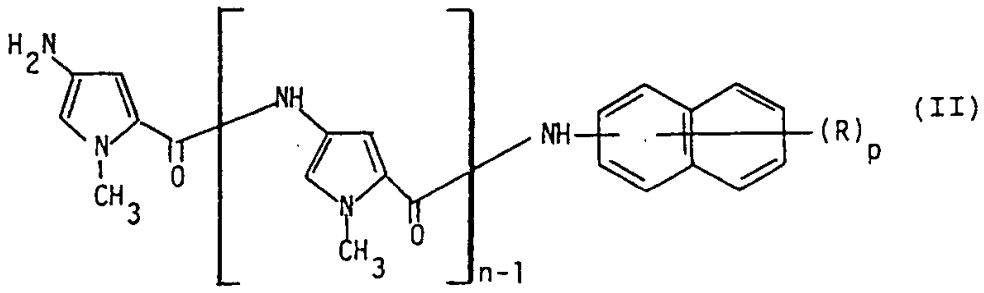
羰基双—4—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基} 氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—3—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基} 氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—1,5,7—三膦酸；以及 C_1—C_6 烷基和苯基—C_1—C_6 烷基酯及其药物上可接受的盐。

特别优选的有甲基，乙基和苄基酯以及本发明所特举化合物的钠和钾盐。

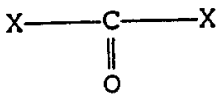
式（*I*）化合物及其药物上可接受的盐下文也称作“本发明化合物”或“本发明活性剂”。

本发明化合物及其盐可以通过式(*II*)化合物或其盐与式(*III*)化合物反应制备，



(II)

其中：n，p 和 R 定义如上；



(III)

其中：每个 X 基团，可以相同或不同，是好的离去基团，并且如果需要，可以将一个式(I)化合物转变成另一个式(I)化合物，和/或，如果需要，盐化所得到的式(I)化合物；和/或，如果需要，从式(I)化合物的酯或盐得到式(I)的游离酸；和/或，如果需要，酯化式(I)的酸。

式(II)化合物的盐可以是与有机或无机碱形成的盐，比如上文提到的本发明药物上可接受的盐。优选钠和钾盐。

根据 X 的含义，好的离去基团的优选实例是卤原子，特别是氯，或其它不容易取代的基团，如咪唑基，三唑基，对硝基苯氧基或三氟苯氧基。

式(II)化合物或其盐与式(III)化合物的反应可以是类似方法或根据已知方法进行，例如，根据有机化学中这类反应即脲衍生物合成所述的条件进行。优选地，当式(III)化合物中 X 是卤原子如氯时，反应可以在化合物(II)或其盐与化合物(III)的摩尔比从约 1:0.5 到约 1:4 的条件下进行。

根据本发明优选实例，当式(*III*)化合物是光气时，根据已知方法，三氯甲基碳酸酯或三氯甲基氯甲酸酯可以作为光气源。

反应优选在有机溶剂如二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，甲苯或二甲基亚砜，六甲基膦三酰胺，二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺，或它们的水混合物中进行；或在水/二噁烷，水/甲苯或水/二氯甲烷混合物中，在有机碱如三乙胺，二异丙基乙胺或吡啶，或无机碱如碳酸氢钠或乙酸钠或现有技术中已知的常规缓冲剂存在下进行。反应温度可以从约—10℃到 50℃；反应时间从 1 小时到 24 小时。

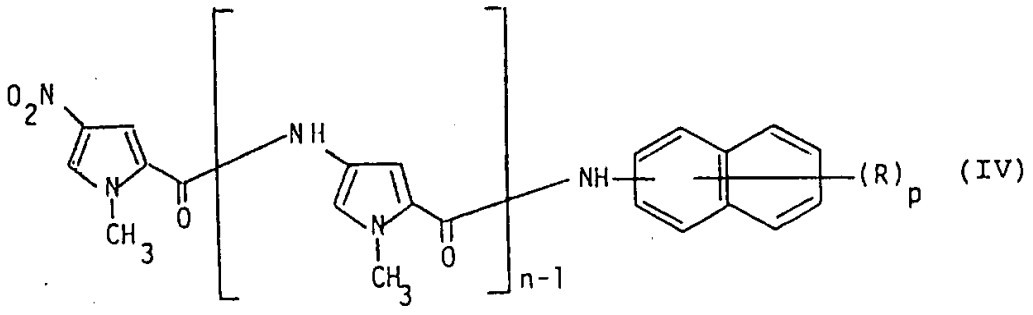
根据上述方法制备的式(*I*)化合物可用常规方法纯化，如硅胶或氧化铝柱色谱法，和/或从有机溶剂如低级脂肪醇或二甲基甲酰胺或它们的混合物或含水混合物中重结晶。

类似地，式(*I*)酸的酯化或盐化可用现有技术中已知方法进行。

式(*II*)化合物及其盐是新化合物，并且是本发明的另一个目的。

式(*II*)化合物及其盐可以根据类似方法得到。

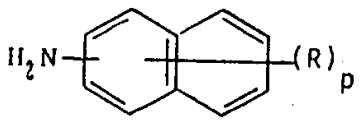
比如，式(*II*)化合物可以采用现有技术中已知方法通过式(*IV*)化合物或其盐还原得到，



(IV)

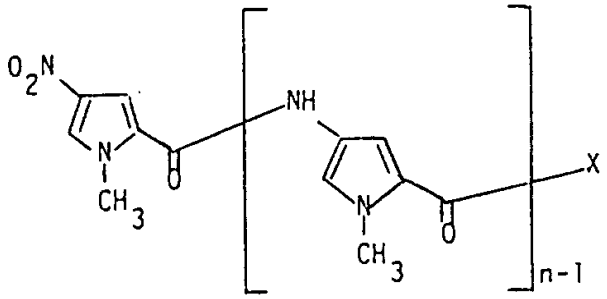
其中：*n*，*p* 和 *R* 定义如上。

式(*IV*)化合物可以通过式(*V*)的胺或其盐与式(*VI*)化合物反应得到，



(V)

其中：*R* 和 *p* 定义如上；

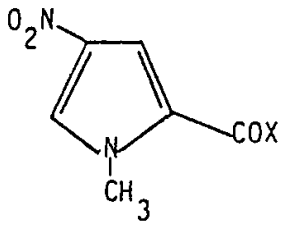


(VI)

其中：*n* 和 *X* 定义如上。

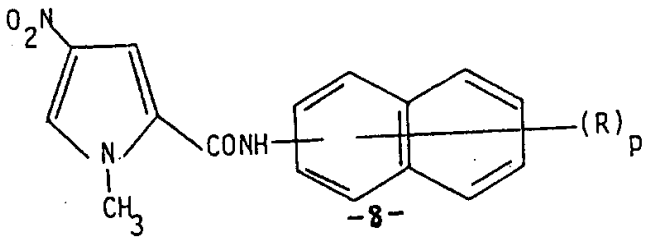
式(*V*)的胺或其盐与式(*VI*)化合物反应也是已知方法。

另外，其中 *n* 是 2，3 或 4 的式(*IV*)化合物也可以通过式(*VII*)化合物与式(*V*)的胺或其盐(定义如上)多步反应得到，



(VII)

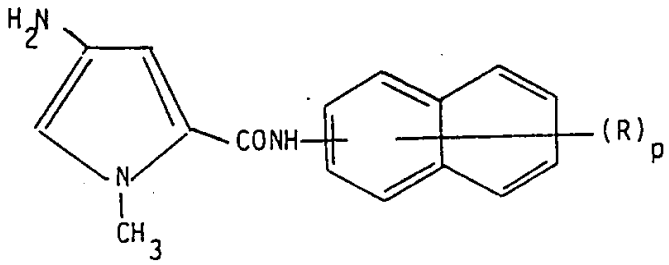
其中：*X* 定义如上。该反应可以根据已知方法进行，得到式(*VIII*)化合物或其盐，



(VIII)

其中：*R* 和 *p* 定义如上。

式（*VIII*）化合物或其盐根据已知方法还原得到式（*IX*）化合物或其盐，

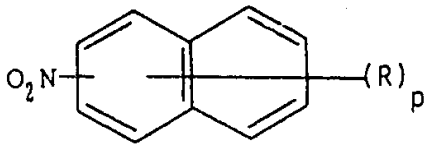


(IX)

其中：*p* 和 *R* 定义如上。接着与式（*VII*）化合物（定义如上）反应得到式（*IV*）化合物（定义如上），其中 *n* 是 2。如果要求式（*IV*）化合物的 *n* 是 3 或 4，则需要进一步还原和酰化。

式（*VI*）化合物是已知化合物或可以，比如，根据 *Heterocycles*, *Vol.* 27, *No.* 8, *p.* 1945—52 (1988)得到。式（*VII*）化合物是已知产品或可根据已知方法轻易得到。定义如上的式（*V*）的胺及其盐是新化合物，并且是本发明的又一个目的。

式（*V*）的胺或其盐可以根据已知方法通过还原式（*X*）硝基衍生物或其盐得到，



(X)

其中：*R* 和 *p* 定义如上。

式（*X*）硝基衍生物可以通过硝化合适的游离的，酯化的或盐化

的单—，二—或三—膦酰萘酸得到。所说游离的，酯化的或盐化的酸接着也可以通过被1，2或3个三氟甲磺酸酯基团或卤原子如溴，碘取代的萘化合物分别与二—C_1—C_6烷基，二—芳基如二—苯基或二—芳基—烷基如二—苯基—C_1—C_6烷基亚磷酸酯，在有机碱如三乙胺，二异丙胺或吡啶和适当的催化剂如四—三苯基膦钯(O)，铂(O)或镍(O)存在下，在温度范围从约0℃到150℃条件下反应得到。

被1,2或3个三氟甲磺酸酯基团取代的萘化合物可以通过单—，二—或三—羟基取代的萘化合物分别与反应性三氟甲磺酸衍生物如氯化物或酐，在有机碱如吡啶或三乙胺以及有机惰性溶剂如二氯甲烷，乙醚或甲苯存在下反应得到。

式(*IV*)，(*V*)，(*VIII*)，(*IX*)或(*X*)化合物的盐可以是与有机或无机碱形成的盐，比如上面描述式(*I*)化合物时提到的那些盐。优选钠和钾盐。

药理学

根据本发明，式(*I*)的新萘膦酸及其药物上可接受的盐是血管形成抑制剂，例如，根据*Folkman*方法〔*Nature*，297，307 (1982)〕，已经发现它们在绒毛膜尿囊膜试验中具有活性。因此，本发明化合物可用于治疗哺乳动物(包括人类)的新血管生长，如在慢性炎症，糖尿病患者的视网膜病，牛皮癣，类风湿关节炎和肿瘤生长中有害时的一些病理学疾病。特别是在癌症治疗中，本发明化合物可以单独或同抗肿瘤药物如阿霉素，4′—碘阿霉素，甲氧基—吗啉代—阿霉素，鬼臼乙叉甙，氟尿嘧啶，苯丙氨酸氮芥，环磷酰胺，博来霉素，长春碱或丝裂霉素一起使用。

已经发现本发明化合物也具有*TNFα*—中和活性，因此它们可

用于治疗和预防人的已知是 *TNF* 起有害作用的任何疾病状态。典型的这种疾病状态为恶病质，败血病患者的休克，移植排异疾病，*AIDS*，脑型疟，类风湿关节炎。例如，通过人 *TNFα* 在未处理的小鼠 *LM* 细胞上抑制细胞毒性活性试验中本发明化合物是有活性的事实，证明本发明化合物具有 *TNFα*—抑制活性。因此，本发明的新化合物可以用作血管形成抑制剂和/或 *TNFα*—中和活性剂。本发明化合物可用于制备治疗血管形成和/或预防和/或治疗其中 *TNFα* 起有害作用的疾病状态的药物。在这些治疗应用中，本发明化合物可通过通常途径给药，例如，非肠道，如静脉注射或输注，肌内，皮下，局部或口服给药。剂量取决于患者的年龄，体重和疾病以及给药途径。

例如，对于成人适宜的给药剂量约为每剂量 0.5—300*mg*，每天 1—4 次。

而且，已经发现本发明化合物可直接用作抗慢病毒剂，特别是抗人免疫缺陷病毒（*HIV*）。例如，已经发现本发明代表性化合物羰基双—3—（{4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基} 氨基)—萘—1,5—二膦酸；和羰基双—4—（{4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基) 氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基} 氨基)—萘—1,7—二膦酸在 *J. Natl. Cancer Inst.* 81，557—586 (1989)所述试验中是有活性的。

因此通过给患者服用有效量的本发明化合物的方法可治疗慢病毒感染。在这种方法中，本发明化合物可用于治疗属于慢病毒，特别是人免疫缺陷病毒，尤其是 *HIV*—1 或 *HIV*—2 的感染。

本发明化合物也可用于制备用于治疗慢病毒感染的药物。所述药物可用作抗慢病毒剂，例如抗 *HIV*—1 或 *HIV*—2 剂。所述药物也

可用于改善慢病毒感染患者的由慢病毒诱发的综合症。

特别是本发明化合物可用于制备用于治疗患者的由于慢病毒，特别是 *HIV* 感染的血清阳性，紧张或病理学疾病，或某些诱发疾病，例如淋巴结病综合征（*LS*），*AIDS* 相关综合征（*ARC*），*AIDS* 或 *Kaposi* 肉瘤。因此可以改善或改进患者的状况。

在这些治疗应用中，本发明化合物可通过通常途径给药，例如，非肠道，如静脉注射或输注，肌内，皮下，局部或口服给药。静脉注射和输注是优选的。剂量取决于患者的年龄，体重和状况以及给药途径。本发明的化合物，例如羰基双—3—（{4—〔（4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基）氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基）—萘—1,5—二膦酸或其药物上可接受的盐，适合成人给药的剂量为每剂量 0.5—300*mg*，每天 1—4 次。

本发明化合物可用于治疗上述病理学疾病，包括分开或几乎同时施用含有式（*I*）化合物或其药物上可接受的盐的组合物，和含有不同药物活性成分的药物组合物。因此本发明进一步提供一种用于治疗患有慢病毒感染，特别是 *HIV* 感染的病人的含有式（*I*）化合物或其药物上可接受的盐，和作为结合制剂分开，相继或持续使用的第二种活性剂的产品。第二种活性剂一般是是对 *HIV*—引发疾病的发病机理有影响的药物。

例如，本发明化合物可以同各种活性剂，特别是对逆转录酶，抗微生物剂和抗肿瘤剂或它们两个或多个的混合物有作用的那些成分一起使用。感兴趣的药物包括非核苷逆转录酶抑制剂，如 *nevirapine*；核苷衍生物如叠氮胸苷和 *didanosine*；无环鸟苷；三唑核苷；抗坏血酸；蛋白酶抑制剂；细胞素如 *IL*—1，*IL*—2，*IL*—3 或 *IL*—4；

生长因子；干扰素如α—或γ—干扰素；抗肿瘤剂如阿霉素，柔红霉素，表阿霉素，4′—碘阿霉素，甲氧基—吗啉代—阿霉素，去甲氧柔红霉素，鬼白乙叉甙，氟尿嘧啶，苯丙氨酸氮芥，环膦酰胺，博来霉素，长春碱和丝裂霉素；免疫调节剂，特别是免疫兴奋剂，γ球蛋白，免疫球蛋白和单克隆抗体产物，抗生素和抗微生物产物。典型地，抗微生物剂可以包括青霉素连同氨基葡苷(如庆大霉素，妥布霉素)。然而，一些人们熟知的其它药剂如头孢霉素也可以使用。

这些药物的给药剂量依赖于各病人的病情。因此，剂量范围必须适合于病人的状况，反应和常规治疗方式中所采取的相应的治疗等具体情况，还必须根据病情和/或其它临床情况的变化及时调节药量。

用于本发明的药物组合物可以含有作为活性成分的式(I)化合物或其药物上可接受的盐，再加上一个或多个药物上可接受的赋形剂和/或载体。该药物组合物可以下列常规方法制备并以药物上适当形式给药。例如，静脉内注射或输注溶液可以包含载体如无菌水或优选可为无菌水等渗盐水溶液形式。用于肌肉内注射的悬浮液或溶液可以包含活性化合物和药物上可接受的载体，例如无菌水，橄榄油，油酸乙酯，二醇类如丙二醇，和，如果需要，适量的盐酸利多卡因。

在局部应用，例如用于皮肤病治疗的乳油，洗液或软膏等形式中，活性成分可以同常规油状或乳化赋形剂混合使用。

固体口服形式，例如片剂和胶囊，可以包含活性化合物和稀释剂如乳糖，葡萄糖，蔗糖，纤维素，玉米淀粉和马铃薯淀粉；润滑剂如硅石，滑石粉，硬脂酸，硬脂酸镁或硬脂酸钙，和/或聚乙二醇；粘合剂如淀粉，阿拉伯胶，明胶，甲基纤维素，羟甲基纤维素，聚乙烯基吡

咯烷酮；分散剂如淀粉，藻酸，藻酸盐，淀粉乙二醇钠；泡腾混合物；着色剂；甜味剂；润湿剂如卵磷脂，聚山梨酸酯，硫酸月桂酯(*laurylsulphates*)。总之，无毒和无药理活性物质均可以用于药物制剂。所说药物制剂可以用已知的方法，例如通过混合，制粒，压片，包糖衣或薄膜衣等方法来制造。

下列实施例说明但不限制本发明。

实施例1

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5—二膦酸八乙酯

搅拌下将三氯甲基碳酸酯(325*mg*，1.09*mmol*)的二氯甲烷(10*ml*)溶液滴加到3—〔1—甲基—2—吡咯甲酰氨基—4—(1—甲基—4—氨基—2—吡咯甲酰氨基)〕—萘—1,5—二膦酸四乙酯(4.23*g*，6.08*mmol*，盐酸盐)和Et_3N(3.5*ml*，25*mmol*)的二氯甲烷(无乙醇，100*ml*)的冰冷溶液中。室温3小时后将整个溶液用H_2O，1*N* *HCl*，$NaHCO_3$溶液洗涤，干燥并减压蒸发。粗残余物用快速色谱法在硅胶60上纯化(CH_2Cl_2 90 — CH_3OH 10)。固体残余物用乙酸乙酯溶解，过滤并干燥，得到标题化合物的淡褐色固体微晶(3.11*g*，*m.p.* 195—205℃)。

200 Mhz ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.45, 9.88 (2个单峰 2H); 9.23 (d, 1H, J=1.1 Hz); 8.7-8.5 (m, 2H); 8.17 (s, 1H); 8.12 (ddd, 1H, J=1.1 Hz, J=7.2 Hz, J=15.8 Hz); 7.63 (ddd, 1H, J=3.7 Hz, J=7.2 Hz, J=8.6 Hz); 7.35, 7.27 (2个双重峰 , 2H, J=1.8 Hz); 7.03, 6.84 (2个双重峰 , 2H, J=1.8 Hz); 4.2-3.9 (m, 8H); 3.84, 3.89 (2个单峰 , 6H); 1.3-1.1 (m, 12H).

(-)FAB MS $(M-H)^-$ = 1344.

实施例2

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,7—二膦酸八乙酯

按照实施例1所述方法，用780mg 4—〔1—甲基—2—吡咯甲酰氨基—4—(1—甲基—4—氨基—2—吡咯甲酰氨基)〕—萘—1,7—二膦酸四乙酯盐酸盐作起始原料，得到标题化合物的橙色固体(270mg，36%)。

200 MHz ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.91, 10.30 (2个单峰, 2H); 8.94 (d, 1H, J=15.8 Hz); 8.0-8.3 (m, 3H); 7.7-8.0 (m, 2H); 7.32, 7.37 (2个双重峰, 2H, J=1.8 Hz); 6.84, 7.03 (2个双重峰, 2H, J=1.8 Hz); 3.9-4.2 (m, 8H); 3.85, 3.84 (2个单峰, 6H); 1.1-1.3 (m, 12H).

(-) FAB MS $(M-H)^-$ = 1344.

用类似方法可以得到下列化合物的乙酯：

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,6—二膦酸；

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—2—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5—二膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕

—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,5—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—6,7—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,7—二膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5—膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5—膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—6—膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—6—膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,5,6—三膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕

—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5,7—三膦酸;和

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5,7—三膦酸。

实施例 3

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5—二膦酸及其四钠盐

搅拌下将溴三甲基硅烷(10*ml*)的 CH_3CN(10*ml*)溶液加到冰冷的实施例 1 的八乙酯(1.00*g*, 0.74*mmol*)的无水 CH_3CN(100*ml*)用 $(CH_3)_2CO$(10*ml*)稀释溶液中。室温下放置 24 小时后,减压蒸发 有机挥发物。将残余物溶于丙酮并加入用($CH_3)_2CO$(10*m l*)稀释的 H_2O(500*mg*),。搅拌 4 小时后,滤出分离的固体微晶,用丙酮,甲醇,乙醚洗涤并真空干燥,得到标题酸(779*mg*)。

元素分析:

计算值 % : C 48.22, H 3.96, N 12.50, O 24.27, P 11.05

实测值 % : C 44.46, H 4.26, N 11.18, P 9.48

200 MHz ^{1}H NMR (DMSO-d_6, T=50°C): δ 9.74, 10.23 (2个单峰, 2H); 9.07 (s, 1H); 8.72 (d, 1H, J=8.5 Hz); 8.47 (dd, 1H, J=1.9 Hz, J=16.9 Hz); 8.05 (dd, 1H, J=7.1 Hz, J=15.6 Hz); 8.01 (s, 1H); 7.48 (ddd, 1H, J=3.2 Hz, J=7.1 Hz, J=8.5 Hz); 6.83, 7.00, 7.25, 7.31 (4个双重峰, 4H, J=1.8 Hz); 3.85, 3.89 (2个单峰, 6H).

将由此得到的酸(650*mg*, 0.58*mmol*)溶解于 H_2O(50*ml*)并用 $NaHCO_3$(195*mg*, 2.32*mmol*)中和至 *pH*6.5—7。过滤溶液,减压浓缩至小体积并冻干,得到淡褐色微晶盐。

元素分析：

$C_{45}H_{40}N_{10}Na_4O_{17}P_4$ (1208.70)，实测值（计算值）%：

N 9.88 (11.59)%； 经干燥丧失 (100°C) 12.75%.

200 MHz ^1H NMR (D_2O+NaOD): δ 8.76 (m, 2H); 8.02 (m, 2H); 7.47 (m, 1H); 6.61, 6.84, 6.99, 7.22 (4个双重峰, 4H, J=1.9 Hz); 3.76, 3.84 (2个单峰, 6H).

实施例 4

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,7—二膦酸及其四钠盐

按照实施例 3 所述方法，用 197mg 羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,7—二膦酸八乙酯作起始原料，得到标题酸的橙色固体(160mg, 98%)。

200 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6, T=50°C): δ 9.78, 10.05 (2个单峰, 2H); 9.13 (d, 1H, J=15.6 Hz); 8.0-8.2 (m, 3H); 7.6-7.9 (m, 2H); 6.85, 7.01, 7.29, 7.33 (4个双重峰, 4H, J=1.8 Hz); 3.85, 3.86 (2个单峰, 6H).

用 $NaHCO_3$ 中和，得到标题四钠盐的淡褐色固体(163mg, 98%)。

200 MHz ^1H NMR (D_2O + NaOD, T=50°C): δ 9.04 (d, 1H, J=14 Hz); 8.03 (dd, 1H, J=7.4 Hz, J=13.7 Hz); 7.7-8.0 (m, 2H); 7.34 (dd, 1H, J=2.3 Hz, J=7.4 Hz); 6.78, 6.99 (2个单峰, 2H); 3.80, 3.85 (2个单峰, 6H).

元素分析：

$C_{45}H_{40}N_{10}Na_4O_{17}P_4$ 计算值 %：C 44.72, H 3.33, N 11.59

实测值 %：C 34.33, H 3.50, N 8.58

用类似方法得到下列化合物的游离酸和钠盐：

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,6—二膦酸；

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—2—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5—二膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,5—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—6,7—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,6—二膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—

甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,7—二膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5—膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—5—膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—6—膦酸；

羰基双—1—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—6—膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—2,5,6—三膦酸；

羰基双—4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5,7—三膦酸；

羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5,7—三膦酸。

实施例5

3—〔1—甲基—2—吡咯甲酰氨基—4—(1—甲基—4—氨基—2—吡咯甲酰氨基)〕—萘—1,5—二膦酸四乙酯盐酸盐

将溶解于甲醇(350*ml*)和1*N HCl*水溶液(7.0*ml*)中的3—〔1—甲基—2—吡咯甲酰氨基—4—(1—甲基—4—硝基—2—吡咯甲酰氨基)〕—萘—1,5—二膦酸四乙酯(4.50g，6.52*mmol*)用5%*Pd/c*(500*mg*)在*PARR*仪器中氢化直到H_2吸收停止。分离催化剂后，减压蒸发甲醇。将残余物溶解于乙醚并将分离得到的固体微晶过滤，洗

涤，在60℃减压干燥，得到标题化合物的盐酸盐（4.43g，96%）。

元素分析：

$C_{30}H_{40}ClN_5O_8P_2$ 实测值（计算值）%：

C 49.93 (51.76), H 5.93 (5.79), Cl 5.00 (5.09), N 9.61 (10.06)

(-) FAB MS : $(M-H)^-$ = 658

400 MHz ^1H NMR: δ 10.13, 10.46 （2个单峰 , 2H); 9.85 (bs, 3H); 9.23 (s, 1H); 8.60 (d, 1H, J=8.5 Hz); 8.56 (dd, 1H, J=2.0 Hz, J=17.3 Hz); 8.12 (dd, 1H, J=7.3 Hz, J=17.0 Hz); 7.64 (ddd, 1H, J=3.5 Hz, J=7.3 Hz, J=8.5 Hz); 7.26, 7.36 （2个双重峰 , 2H, J=1.8 Hz); 7,00, 7.10 （2个双重峰 , 2H, J=2.0 Hz); 4.00-4.2 (m, 8H); 3.89 (s, 6H); 1.2-1.3 (m, 12H).

实施例6

4—〔1—甲基—2—吡咯甲酰氨基—4—(1—甲基—4—氨基—2—吡咯甲酰氨基)〕—萘—1,7—二膦酸四乙酯盐酸盐

按实施例5所述方法用1.0g 4—〔1—甲基—2—吡咯甲酰氨基—4—(1—甲基—4—硝基—2—吡咯甲酰氨基)〕—萘—1,7—二膦酸四乙酯作起始原料得到标题产物的棕色固体(0.95g，94%)。

80 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 10.3 (s, 1H); 10.15 (s, 1H); 10.1 (br, 3H); 8.95 (d, 1H); 7.65-8.4 (m, 4H); 7.3-7.4 (m, 2H); 7.0-7.15 (m, 2H); 3.9-4.3 (m, 8H); 3.9 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 1.1-1.4 (m, 12H).

实施例 7

3—〔1—甲基—2—吡咯甲酰氨基—4—(1—甲基—4—硝基—2—吡咯甲酰氨基)〕—萘—1,5—二膦酸四乙酯

冰浴冷却条件下用1—甲基—4—硝基—2—吡咯羧酸氯化物(1.41g, 7.5mmol)的15ml CH_2Cl_2逐滴处理CH_2Cl_2(无乙醇, 100ml)中作为盐酸盐的3—(1—甲基—4—氨基—2—吡咯甲酰氨基)—萘—1,5—二膦酸四乙酯(7.3mmol)和三乙胺(3.5ml, 25mmol)。然后在冰中和室温先后各放置1小时,用酸和$NaHCO_3$溶液洗涤有机相,干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发。刮动重新溶解于乙醇(20ml)的粗残余物以引发结晶形成;用乙醚(20ml)完成结晶,滤出分离的晶状黄色固体,用乙醇:乙醚1:1混合物洗涤,在50℃减压干燥,得到标题化合物(4.50g, m.p. 163—168℃, 89%)。

元素分析:

$C_{30}H_{37}N_5O_{10}P_2$ 实测值(计算值)%: N 9.85 (10.16)

(-) FAB MS $(M-H)^-$ = 688.

400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 10.34, 10.49 (2个单峰, 2H); 9.23 (s, 1H); 8.61 (d, 1H, J=8.4 Hz); 8.57 (dd, 1H, J=2.0 Hz, J=17.6 Hz); 8.12 (dd, 1H, J=7.0 Hz, J=16.1 Hz); 7.63 (ddd, 1H, J=4.2 Hz, J=7.0 Hz, J=8.4 Hz); 7.60, 8.19 (2个双重峰, 2H, J=1.8 Hz); 7.26, 7.37 (2个双重峰, 2H, J=1.8 Hz); 4.0-4.2 (m, 8H); 3.90, 3.96 (2个单峰, 6H); 1.1-1.3 (m, 12H).

实施例 8

4—〔1—甲基—2—吡咯甲酰氨基—4—(1—甲基—4—硝基—2—吡咯甲酰氨基)〕—萘—1,7—二膦酸四乙酯

按实施例7所述方法用1.84g 4—(1—甲基—4—氨基—2—吡咯甲酰氨基)—萘—1,7—二膦酸四乙酯盐酸盐作起始原料得到1.89g标题化合物(85%)。

200 MHz ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.34, 10.37 (2个单峰 , 2H); 8.94 (d, 1H, J=16.0 Hz); 8.1-8.3 (m, 2H); 7.7-7.9 (m, 2H); 7.62, 8.20 (2个双重峰 , 2H, J=2.1 Hz); 7.32, 7.40 (2个双重峰 , 2H, J=1.9 Hz); 3.9-4.2 (m, 8H); 3.86, 3.97 (2个单峰 , 6H); 1.1-1,3 (m, 12H).

(-) FAB MS $(M-H)^-$ = 688.

实施例9

3—(1—甲基—4—氨基—2—吡咯甲酰氨基)—萘—1,5—二膦酸四乙酯

将溶解于甲醇(150*ml*)和1*N HCl*(7.5*ml*)中的3—(1—甲基—4—硝基—2—吡咯甲酰氨基)—萘—1,5—二膦酸四乙酯(4.15g, 7.31*mmol*)在5%*Pd/C*存在下在*PARR*仪器中氢化直到H_2吸收停止。在助滤剂上滤除催化剂后,减压蒸发甲醇,真空干燥残余物且无需进一步纯化便可进行酰化。

80 MHz ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.6 (s, 1H); 9.05 (m, 1H); 8.67 (dd, 1H, J=1.9 Hz, J=17.6 Hz); 8.67 (d, 1H, J=8.6 Hz); 8.12 (dd, 1H, J=6.5 Hz, J=15.9 Hz); 7.75 (s, 1H); 7.55 (m, 1H); 6.87 (s, 1H); 3.9-4.4 (m, 8H); 3.75 (s, 3H); 1.0-1.4 (m, 12H).

实施例 10

4—(1—甲基—4—氨基—2—吡咯甲酰氨基)—萘—1,7—二膦酸四乙酯盐酸盐

按实施例 9 所述方法用 1.89g 4—(1—甲基—4—硝基—2—吡咯甲酰氨基)—萘—1,7—二膦酸四乙酯作起始原料得到 1.84g 标题产物的棕色固体(96%)。

80 MHz ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H); 10.2 (br, 3H); 8.95 (d, 1H), 7.65-8.4 (m, 4H); 7.2-7.35 (m, 2H); 3.8-4.4 (m, 11H); 1.1-1.4 (m, 12H).

实施例 11

3—(1—甲基—4—硝基—2—吡咯甲酰氨基)—萘—1,5—二膦酸四乙酯

将 1—甲基—4—硝基—2—吡咯羧酸氯化物(1.89g, 10*mmol*)的 CH_2Cl_2(15*ml*)溶液滴加到冰冷的 3—氨基—萘—1,5—二膦酸四乙酯盐酸盐半水合物(3.75*mg*, 8.14*mmol*) 和三乙胺(3.75*ml*, 27*mmol*)的 CH_2Cl_2(无乙醇,60*ml*)溶液中。室温放置 4 小时后,有机相用 H_2O, 1*N* *HCl*,接着用 5%$NaHCO_3$ 洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发至小体积,然后在硅胶 60 上用快速色谱法纯化(CH_2Cl_2 95:CH_3OH 5)。将固体残余物用乙醚溶解,过滤后干燥,得到标题化合物(4.17*g*, *m.p.* 250.5—252.5℃,90%)。

元素分析:

$C_{24}H_{31}N_3O_9P_2$ 实测值(计算值)%:

$C_{24}H_{31}N_3O_9P_2$ 实测值（计算值）%：

C 50.87 (50.79), H 5.53 (5.51), N 7.35 (7.40).

80 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.77 (s, 1H); 9.23 (d, 1H, J=2.2 Hz); 8.65 (dd, 1H, J=1.4 Hz, J=8.4 Hz); 8.55 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=17.4 Hz); 8.13 (ddd, 1H, J=1.4 Hz, J=7.3 Hz, J=16.0 Hz); 7.3-7.7 (m, 3H); 3.9-4.5 (m, 8H); 3.87 (s, 3H); 1.1-1.6 (m, 12H).

EI MS $(M)^+$ = 567.

实施例 12

4—(1—甲基—4—硝基—2—吡咯甲酰氨基)—萘—1,7—二膦酸四乙酯

按实施例 11 所述方法用 2.0g 1,7—二膦酸四乙酯—4—氨基萘盐酸盐作起始化合物得到 2.63g 粗标题产物，然后从苯中重结晶，得到 1.90g 白色固体微晶(*m. p.* 204—205℃，76%)。

200 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.89 (s, 1H); 8.85 (dd, 1H, J=1.5 Hz, J=15.9 Hz); 7.9-8.1 (m, 2H); 7.79 (dd, 1H, J=3.4 Hz, J=7.9 Hz); 7.67, 8.05 (2个双重峰 , 2H, J=1.8 Hz); 7.52 (ddd, 1H, J=1.5 Hz, J=8.7 Hz, J=11.6 Hz); 4.0-4.3 (m, 8H); 4.04 (s, 3H); 1.2-1.4 (m, 12H).

EI MS $(M)^+$ = 567.

实施例 13

3—氨基萘—1,5—二膦酸四乙酯

将溶解于甲醇(150*ml*)和 1*N HCl* 水溶液(10*ml*)中的 3—硝基萘—1,5—二膦酸四乙酯在 5%*Pd/C* 存在下在 *PARR* 仪器中与 H_2

一起搅拌直到 H_2 停止吸收。在助滤剂上滤除催化剂后，减压蒸发甲醇；将残余物与乙醇(10*ml*)和乙醚(50*ml*)一起搅拌，然后将分离的晶状固体过滤，洗涤后干燥，得到以盐酸盐半水合物分离的标题产物(3.78g，分解 230—240℃，91%)。

元素分析：

$C_{18}H_{28}ClNO_6P_2.0.5H_2O$ 实测值(计算值) %：

C 46.99 (46.91); H 6.32 (6.34); N 3.02 (3.04).

80 MHz ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.3 (bs, 3H); 9.03 (d, 1H, J=2.1 Hz); 8.77 (d, 1H, J=8.5 Hz); 8.50 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=16.6 Hz); 8.26 (ddd, 1H, J=1.3 Hz, J=7.2 Hz, J=15.6 Hz); 7.65 (ddd, 1H, J=3.9 Hz, J=7.2 Hz, J=8.5 Hz); 3.9-4.5 (m, 8H); 1.3-1.5 (m, 12H).

实施例 14

1,7—二膦酸四乙酯—4—氨基萘盐酸盐

按实施例 13 所述方法用 2.7g 1,7—二膦酸四乙酯—4—硝基萘得到 2.6g 标题产物的淡黄色固体(94%)。

80 MHz ^{1}H NMR ($CDCl_3$ + D_2O): δ 8.9 (d, 1H); 8.1 (dd, 1H); 7.65-7.95 (m, 2H); 6.85 (dd, 1H); 3.9-4.4 (m, 8H); 1.2-1.5 (m, 12H).

实施例 15

3—硝基萘—1,5—二膦酸四乙酯

将萘—1,5—二膦酸四乙酯(10.21g，25.5*mmol*)分批溶解于冰

冷的 96%H_2SO_4 中，15 分钟后滴加磺基硝酸混合物（2.5ml 90% HNO_3的 7.5ml 96% H_2SO_4）。冰冷却 30 分钟后，将反应混合物倒入冰—H_2O 混合物，用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用 H_2O，$NaHCO_3$ 溶液洗涤，干燥，减压浓缩至 20ml，用 30ml 环己烷稀释。冰冷却后，将分离的晶状固体过滤，洗涤后干燥，得到标题化合物（8.48g，m.p. 117—118.5℃，74.7%）。

元素分析：

$C_{18}H_{25}NO_8P_2$ 实测值（计算值）%：

C 48.31 (48.54), H 5.64 (5.66), N 2.98 (3.14).

80 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.75 (dd, 1H, J=2.3 Hz, J=1.0 Hz); 8.97 (dd, 1H, J=2.3 Hz, J=16.6 Hz); 8.93 (m, 1H); 8.46 (ddd, 1H, J=1.3 Hz, J=7.1 Hz, J=15.9 Hz); 7.85 (ddd, 1H, J=3.6 Hz, J=7.1 Hz, J=8.4 Hz); 3.9-4.6 (m, 8H); 1.38 (t, 12H, J=7.2 Hz);

EI MS $(M)^+$ = 445.

实施例 16

1,7—二膦酸四乙酯—4—硝基萘

在 N_2 下，将 1，7—二三氟甲磺酸酯—4—硝基萘（266mg，0.57mmol），亚磷酸二乙酯（315mg，2.28mmol）和三乙胺（345mg，3.42mmol）溶解于 20ml CH_3CN 中。一批加入四（三苯基膦）钯（O）（50mg，0.043mmol），并将所得混合物回流 2 小时。冷却后减压除去溶剂，将残余物重新溶解于乙酸乙酯，用 H_2O，稀盐酸，$NaHCO_3$ 溶液和 H_2O 洗涤，干燥并真空蒸发。用柱色谱法纯化（SiO_2，乙酸乙酯/甲醇 96/4 作为洗脱剂），得到标题产物的黄色固体（198mg，

m. p. 54—57℃,78%)。

80 MHz ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.15 (dd, 1H); 7.9-8.6 (m, 4H); 4.0-4.5 (m, 8H); 1.1-1.5 (m, 12H).

实施例 17

萘—1,5—二膦酸四乙酯

将 50*ml* 无水 *N*, *N*—二甲基甲酰胺中的萘—1, 5—二三氟甲磺酸酯(16.46*g*, 40*mmol*)(用三氟甲磺酸酐的吡啶处理 1,5—二羟基萘制得, *m. p.* 112—113℃),亚磷酸二乙酯(13.81*g*, 100*mmol*), 无水 *N*, *N*—二异丙基乙胺(15.51*g*, 120*mmol*)和四(三苯基膦)钯(*O*)(1.00*g*, 0.86*mmol*)在 95—100℃加热 3 小时。冷却后, 将反应混合物倒入 H_2O 中,用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用 H_2O,稀酸, $NaHCO_3$ 溶液和 H_2O 洗涤,干燥(Na_2SO_4),减压浓缩至 50*ml*,用 25*ml* 乙醚稀释。冷却后, 将分离的晶状固体过滤,用乙醚洗涤 , 干燥, 得到标题产物(12.23*g*, *m. p.* 169—171℃,76.4%)。

元素分析:

$C_{18}H_{26}O_6P_2$ 实测值(计算值) %: C 53.74 (54.00), H 6.53 (6.55).

EI MS $(M)^+$ = 400.

80 MHz ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.82 (dd, 2H, J=8.7 Hz, J=1.2 Hz); 8.30 (ddd, 2H, J=1.2 Hz, J=6.9 Hz, J=15.6 Hz); 7.65 (ddd, 2H, J=3.9 Hz, J=6.9 Hz, J=8.7 Hz); 3.9-4.5 (m, 8H); 1.32 (t, 12H, J=7.2 Hz).

实施例 18

1,7—二三氟甲磺酸酯—4—硝基萘

将萘—1,7—二三氟甲磺酸酯(2.12g，5mmol)(用三氟甲磺酸酐的吡啶处理1，7—二羟基萘制得)分小批量加入—10℃(冰—盐浴)冷却的90%硝酸中。将所得反应混合物搅拌30分钟，然后倒入100g冰/水中并用乙醚萃取。有机萃取液用H_2O，$NaHCO_3$溶液和H_2O洗涤，然后干燥。减压除去溶剂，残余物用快速色谱法(SiO_2)纯化。用环己烷/乙酸乙酯90/10洗脱，得到标题产物的淡黄色晶状固体(1.96g，83%)。

80 MHz ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.8 (d, 1H, J=9.6 Hz); 8.3 (d, 1H, J=8.8 Hz); 8.1 (d, 1H, J=2.8 Hz); 7.65-7.85 (m, 2H).

实施例19

羰基双—3—({4—[(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基]—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5—二膦酸八乙酯

将溶解于二甲基甲酰胺作为盐酸盐的3—[1—甲基—2—吡咯甲酰氨基—4—(1—甲基—4—氨基—2—吡咯甲酰氨基)]—萘—1,5—二膦酸四乙酯(920mg，1.32mmol)和4,4′—羰基双—[2—(N—咪唑羰基)—4—氨基—1—甲基吡咯](250mg，0.62mmol)在50—70℃加热3小时直至咪唑衍生物全部溶解。减压蒸发二甲基甲酰胺；将残余物溶解于CH_2Cl_2，用H_2O，0.5N HCl，5%$NaHCO_3$溶液，饱和NaCl溶液洗涤，干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发。粗残余物在硅胶上用快速色谱法纯化，用CH_2Cl_2/EtOH 85/15洗脱，得到标题化合物的淡棕色晶状固体(710mg，68%)。

200 MHz ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.46, 10.00, 9.83 (3个单峰, 3H); 9.24 (s, 1H); 8.7-8.5 (m, 2H); 8.21 (s, 1H); 8.12 (ddd, 1H, J=1.2 Hz, J=7.1 Hz, J=16.8 Hz); 7.64 (ddd, 1H, J=3.7 Hz, J=7.1 Hz, J=8.7 Hz); 7.35, 7.28, 7.24, 7.08, 7.02, 6.81 (6个双重峰, 6H, J=1.7 Hz); 4.3-4.0 (m, 8H); 3.89, 3.86, 3.83 (3个单峰, 9H); 1.4-1.2 (m, 12H).

(-)FAB MS $(M-H)^-$ = 1587.

实施例 20

羰基双—4—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—1,7—二膦酸八乙酯

将化合物 4—〔1—甲基—2—吡咯甲酰氨基—4—(1—甲基—4—氨基—2—吡咯甲酰氨基)〕—萘—1,7—二膦酸四乙酯盐酸盐(172*mg*, 2.48*mmol*)和 4,4′—羰基双—〔2—(*N*—咪唑羰基)—4—氨基—1—甲基吡咯〕(503*mg*, 1.24*mmol*)悬浮到无水二甲基甲酰胺(30*ml*)中，将整个溶液在70℃搅拌2.5小时。减压蒸发溶剂，将残余物在硅胶柱上进行色谱分离，用二氯甲烷/乙醇 4/1 作洗脱剂，得到标题产物的淡黄色固体(600*mg*)。

80-MHz ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.25 (m, 12H, 4-CH_2CH_3); 3.7-4.3 (m, 17H, 4-CH_2CH_3 + 3-CH_3); 6.8, 7.0, 7.1, 7.2 (4个双重峰, 4H, 吡咯); 7.35 (s, 2H, 吡咯); 7.6-8.4 (m, 5H, 2+3+5+6+NHCO 脲); 8.95 (d, 1H, 8); 9.8, 10.0, 10.25 (3个单峰, 3H, 3-CONH).

(-)FAB MS $(M-H)^-$ = 1588.

用类似方法可以得到下列化合物的游离酸和钠盐：

羰基双—1—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—4—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—5,7—二膦酸；

羰基双—3—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—1,5,7—三膦酸。

实施例21

羰基双—3—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—1,5—二膦酸和四钠盐

按实施例3所述方法用溴三甲基硅烷(3.9*ml*，30*mmol*)处理CH_2Cl_2(50*ml*，无乙醇)中的实施例19得到的八乙酯化合物(620*mg*，0.39*mmol*)。处理后得到标题酸的淡棕色结晶盐水(540*mg*)。

200-MHz ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 10.32, 9.98, 9.83 (3个单峰, 3H); 9.08 (s, 1H); 8.68 (d, 1H, J=8.9 Hz); 8.48 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=17.1 Hz); 8.1 (bs, 1H); 8.04 (ddd, 1H, J=1.3 Hz, J=7.1 Hz, J=15.8 Hz); 7.50, 7.26, 7.24, 7.06, 7.01, 6.81 (6个双重峰, 6H, J=1.7 Hz); 3.88, 3.86, 3.83 3个单峰, 9H).

(-)FAB MS $(M-H)^-$ = 1363.

将所得酸(520mg)溶解于H_2O(50ml)中并用0.5N NaOH中和至pH6.0。过滤溶液，减压浓缩至小体积，冻干得到淡棕色盐微晶。元素分析：

$C_{57}H_{52}N_{14}Na_4O_{19}P_4$ (1452.95)， 实测值(计算值)%：

C 39.08 (47.11)； H 5.11 (3.61)； N 11.08 (13.50)；

经干燥丧失 16.00.

400-MHz ^1H NMR (DMSO-d_6)： 与游离酸相同 。

(-)FAB MS $(M-H)^-$ = 1451， $(M-Na)^-$ = 1429.

实施例22

羰基双—4—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基吡咯—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—1,7—二膦酸和四钠盐

将化合物羰基双—4—{〔4—({4—〔(4—氨基—1—甲基吡咯—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—1,7—二膦酸八乙酯(578mg，0.364mmol)溶解于无水二氯甲烷(75ml)，在0℃氮气下搅拌的同时滴加溴三甲基硅烷(4.54ml，35mmol)。将整个溶液在0℃搅拌1小时，然后在室温搅拌66小时。蒸发溶剂，将残余物悬浮到丙酮(100ml)中并用水/丙酮1/5(6ml)处理。将整个溶液在室温搅拌3小时，然后过滤，得到标题产物的游离酸(490mg，棕色固体)。

80-MHz ^1H NMR (DMSO-d_6)： δ 3.7-4.0 (m, 9H, 3-CH_3)； 6.8, 7.0, 7.1, 7.2 (4个双重峰 , 4H, 吡咯)； 7.35 (m, 2H,

吡咯); 7.6-8.3 (m, 5H, 2+3+5+6+NHCO 脲); 9.1 (d, 1H, 8); 9.8, 10.0, 10.15 (3个单峰 , 3H, 3-CONH). (-)FAB MS $(M-H)^-$ = 1363.

将所得酸(480*mg*, 0.352*mmol*)溶解于水(20*ml*)中并用碳酸氢钠(118*mg*, 1.406*mmol*)中和。过滤四钠盐溶液并冻干,得到标题化合物的软米色固体(515*mg*)。

400-MHz ^1H NMR (DMSO-d_6+CF_3COOH): δ 3.84, 3.86, 3.87 (3个单峰 , 9H, 3-NCH3); 6.81, 7.03, 7.10, 7.24, 7.32, 7.37 (6个双重峰 , J=1.7 Hz, 6H, 吡咯); 7.72 (dd, J=2.4 Hz, J=7.9 Hz, 1H, 3); 7.77 (m, 1H, 6); 8.10 (m, 2H, 5+2); 8.3 (bs, 1H, NHCO 脲); 9.10 (d, J=15.4, 1H, 8); 9.85, 10.02, 10.19 (3个单峰 , 3H, 3-CONH). (-)FAB MS $(M+H-2Na)^-$ = 1407.

用类似方法可以得到下列化合物的游离酸和钠盐:

羰基双—1—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—5,7—二膦酸;

羰基双—4—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—5,7—二膦酸;和

羰基双—3—{〔4—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—1—甲基吡咯—2—羰基〕氨基}—萘—1,5,7—三膦酸。

实施例 23

4—4′—羰基双—4—氨基—1—甲基吡咯—2—羧酸和 4—4′—羰基双—〔2—(*N*—咪唑羰基)—4—氨基—1—甲基吡唑〕

搅拌和冰冷的同时将溶解于 1,4—二噁烷(10*ml*)中的双—(三氯甲基)碳酸酯溶液(1.25g, 4.2*mmol*)滴加到 4—氨基—1—甲基吡咯—2—羧酸(4.00g, 22.6*mmol*, 盐酸盐),碳酸氢钠(7.56g, 90*mmol*)的水(75*ml*)和 1,4—二噁烷(25*ml*)溶液中。将反应混合物用稀盐酸酸化至 *pH*1—2,将沉淀的白色固体滤除,用 H_2O 洗涤后干燥,得到标题酸(3.89g, 95%)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.1 (b, 1H, 与 D_2O 交换); 8.2 (s, 1H, 与 D_2O 交换); 7.12 (d, 1H); 6.62 (d, 1H); 3.80 (s, 3H).

在室温搅拌的同时将 *N*, *N*′—羰基二咪唑(5.80g, 32.6*mmol*)分批加入上述酸(3.29g, 10.75*mmol*)的二甲基甲酰胺(50*ml*)中。4小时后将沉淀的固体滤除,用二甲基甲酰胺和 Et_2O 洗涤,干燥得到标题化合物(3.90g, 90%)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.75 (bs, 1H); 8.25 (m, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.13 (m, 1H); 6.80 (d, 1H); 3.90 (s, 3H).

实施例 24

肌肉内注射 40*mg/ml*

将 40g 羰基双—3—({4—〔(4—氨基吡咯—1—甲基—2—羰基)氨基〕—1—甲基吡咯—2—羰基}氨基)—萘—1,5—二膦酸四钠

盐溶解于注射用水（1000*ml*）中，并封装到1—10*ml*安瓿中，可制成可注射的药物制剂。