

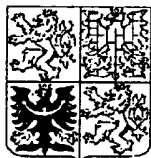
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 251

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **56-91**

(22) Přihlášeno: **11. 01. 91**

(30) Právo přednosti:
11. 01. 90 GB 90/9000644

(40) Zveřejněno: **15. 10. 91**
(Věstník č. 10/91)

(47) Uděleno: **20. 04. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 06. 99**
(Věstník č. 6/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 207/325
A 61 K 31/40

(73) Majitel patentu:

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., Milan, IT;

(72) Původce vynálezu:

Mongelli Nicola, Milan, IT;

Biasoli Giovanni, Gavirate, IT;

Paio Alfredo, Cernusco sul Naviglio, IT;

Grandi Maria, Reggio Emilia, IT;

Ciomei Marina, Torre d' Isola, IT;

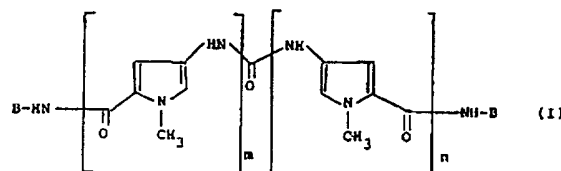
(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, Jívanská 1/1273,
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

Ureidové deriváty

**poly-4-amino-2-karboxy-1-methyl-
pyrrolových sloučenin, způsob jejich
přípravy, farmaceutická směs je
obsahující a jejich použití**



(57) Anotace:

Ureidové deriváty substituovaných pyrrolů obecného vzorce I, v němž oba symboly m a n, které jsou stejné, znamenají číslo 1 až 3, každá ze skupin B, které jsou stejné, znamená naftalenový kruh, substituovaný 1 až 3 kyselými skupinami, z nichž každá nezávisle na druhé je vybrána ze souboru, tvořeného skupinami kyseliny sulfonové, sírové, sulfámové, sulfinové, fosforečné, alkylfosfonové, fosfámové a karboxylové, a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Způsob jejich přípravy, farmaceutická směs je obsahující a jejich použití k léčbě angiogeneze.

CZ 285 251 B6

Ureidové deriváty poly-4-amino-2-karboxy-1-methylpyrrolových sloučenin, způsob jejich přípravy, farmaceutická směs je obsahující a jejich použití

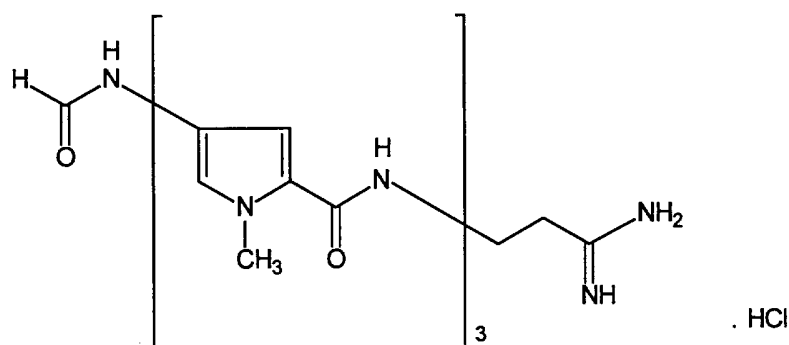
5 Oblast techniky

Vynález se týká ureidových derivátů substituovaných pyrrolů, způsobu jejich přípravy a farmaceutické směsi, které je obsahuje. Jejich farmakologické přípravky se používají jako angiogenní inhibitory k léčbě angiogeneze.

10

Dosavadní stav techniky

15 Pyrrolové deriváty podle vynálezu mohou být považovány za deriváty Distamycinu A, který je známou sloučeninou následujícího vzorce

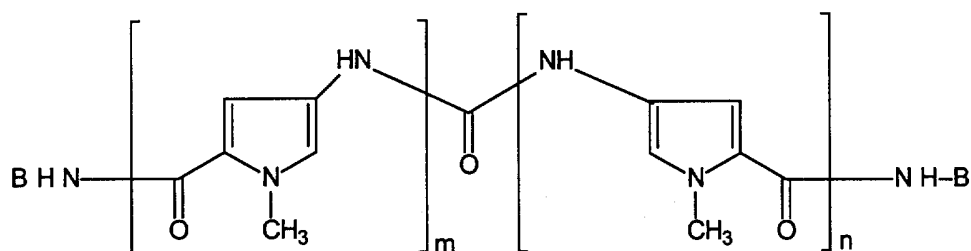


Literatura, týkající se Distamycinu A, zahrnuje např. NATURE 203, 1064 (1964).

20

Předmět vynálezu

25 Předmětem vynálezu jsou ureidové deriváty poly-4-amino-2-karboxy-1-methylpyrrolových sloučenin obecného vzorce I



kde

30

m a n, které jsou stejné, znamenají celé číslo od 1 do 3,

každá ze skupin B, které jsou stejné, znamená naftylový kruh, substituovaný 1 až 3 kyselými skupinami, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

35

Kyselé skupiny B mohou být například vybrány ze souboru, zahrnujícího skupiny kyseliny sulfonové, sírové, sulfamové, sulfinové, fosforečné, fosfonové, fosfamové nebo karboxylové, tj. SO₃H, SO₄H, SO₃NH₄, SO₂H, PO₄H₂, PO₃H₂ a CO₂H.

Výhodné skupiny B jsou substituované 1 až 3 takovými kyselými skupinami.

Rozsah vynálezu zahrnuje také farmaceuticky přijatelné soli derivátů obecného vzorce I.

5

Příklady farmaceuticky přijatelných solí jsou buď soli s anorganickými bázemi, jako je hydroxid sodný, draselný, vápenatý nebo hlinitý, anebo s organickými bázemi, jako je lysin, arginin, N-methyl-glukamin, triethylamin, triethanolamin, dibenzylamin, methylbenzylamin, di-(2-ethylhexyl)amin, piperidin, N-ethylpiperidin, N,N-diethylaminoethylamin, N-ethylmorfolin, β-fenethylamin, N-benzyl-β-fenethylamin, N-benzyl-N,N-dimethylamin a další přijatelné organické aminy.

Výhodnými sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou deriváty obecného vzorce I, kde každé m a n, které jsou stejné, je 2, každá ze skupin B, které jsou stejné, je naftylenový kruh, substituovaný 1 až 3 shora uvedenými kyselými skupinami, a farmaceuticky přijatelné soli těchto derivátů.

15

Specifickými příklady výhodných sloučenin podle předloženého vynálezu jsou následující sloučeniny:

20 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-amino))bis(1,3-naftalendisulfonová kyselina);

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,5-naftalendisulfonová kyselina);

25 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino)(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,5-naftalendisulfonová kyselina);

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,4-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,6-naftalendisulfonová kyselina),

30 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,6-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,6-naftalendisulfonová kyselina),

35 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,5-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1-naftalensulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3-naftalensulfonová kyselina),

40 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(5-naftalensulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonová kyselina),

45 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,4,6-naftalentrisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,4,6-naftalentrisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,6-naftalentrisulfonová kyselina),

50 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,3,5-naftalensulfonová kyselina),

2,2'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2-deoxy-D-glukoso-6-sulfát) a

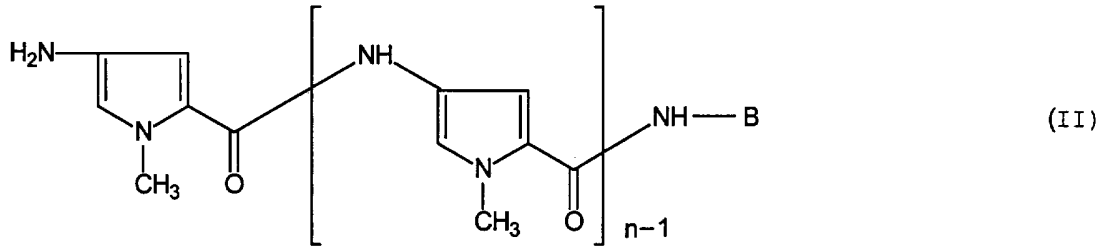
2,2'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2-deoxy-D-glukoso-6-fosfát),

5

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, zejména soli sodné a draselné.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu a jejich soli mohou být připraveny způsobem, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II

10



kde n a B mají výše definovaný význam, nebo jejich solí, se sloučeninou obecného vzorce III



15

kde každá ze skupin x, které mohou být stejné nebo rozdílné, je dobře odštěpitelná skupina, a je-li to žádoucí, převedou se takto získané sloučeniny obecného vzorce I na své soli a/nebo, je-li to žádoucí, uvolní se sloučeniny obecného vzorce I ze svých solí.

20

Solemi sloučenin obecného vzorce II mohou být soli s anorganickými bázemi, například bázemi, uvedenými dříve pro farmaceuticky přijatelné soli podle předloženého vynálezu. Výhodné jsou soli sodné a draselné.

25

Výhodnými příklady dobře odštěpitelných skupin ve významu X jsou atomy halogenu, zejména chloru, nebo jiné snadněji odštěpitelné skupiny, jako je imidazolylová, triazolylová, p-nitrofenoxý nebo trichlorfenoxýskupina.

30

Reakce sloučenin obecného vzorce II nebo jejich solí se sloučeninami obecného vzorce III je analogický způsob a může být proveden metodami v oboru dobře známými, například za podmínek, popsanych v organické chemii pro tento druh reakce, tj. pro syntézu derivátů močoviny. Výhodně se, jestliže ve sloučenině vzorce III je X halogenový atom, např. chlor, reakce může provést při molárním poměru sloučeniny obecného vzorce II nebo její soli : sloučenině obecného vzorce III od asi 1:1 do asi 1:4. Reakce se výhodně provádí v organickém rozpouštědle, jako je dimethylsulfoxid, hexamethylfosfortriamid, dimethylacetamid nebo výhodně dimethylformamid, nebo jejich vodných směsích, nebo ve směsích voda/toluen nebo voda/dioxan, za přítomnosti buď organické báze, jako je triethylamin nebo diizopropylethylamin, nebo anorganické báze, jako je hydrogenuhličitan sodný nebo octan sodný. Reakční teplota se může pohybovat od asi -10 °C do asi 50 °C a reakční doba od asi 1 do asi 12 hodin.

40

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené výše uvedeným způsobem, mohou být čištěny obvyklými metodami, jako je sloupcová chromatografie na silikagelu nebo oxidu hlinitém a/nebo rekrystalizací z organických rozpouštědel, jako jsou nižší alifatické alkoholy nebo dimethylformamid.

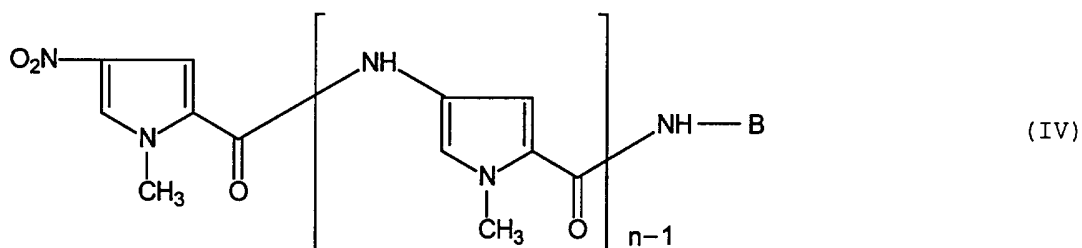
45

Analogické převedení sloučenin obecného vzorce I na soli může být provedeno metodami známými v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce II mohou být získány známými postupy.

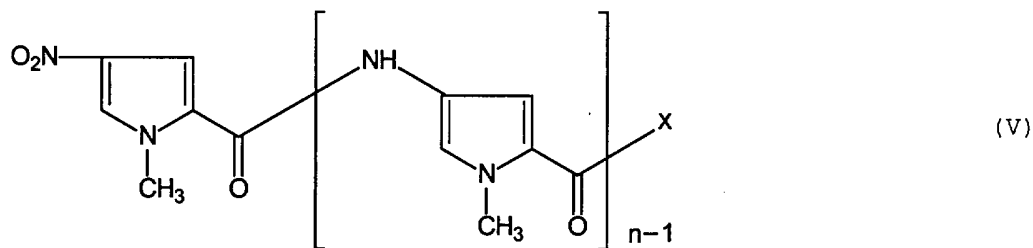
5

Například sloučenina obecného vzorce II může být získána redukcí sloučeniny obecného vzorce IV



10

kde n a B mají výše uvedený význam, způsoby dobře v oboru známými. Sloučeniny obecného vzorce IV mohou být získány reakcí aminu obecného vzorce $B-NH_2$, kde B má výše definovaný význam, se sloučeninou obecného vzorce V



15

kde n a X mají výše uvedený význam.

20

Také reakce aminu obecného vzorce $B-NH_2$ se sloučeninou obecného vzorce V je reakcí dobře známou.

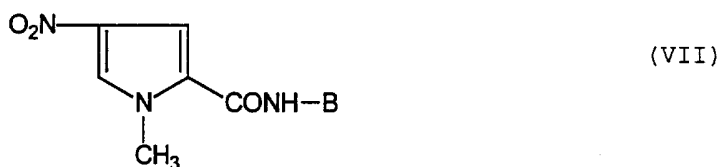
Alternativně sloučenina obecného vzorce IV, kde n má hodnotu 2 nebo 3, může být získána vícestupňovým způsobem, zahrnujícím reakci sloučeniny obecného vzorce VI



25

kde X má výše definovaný význam, s aminem obecného vzorce $B-NH_2$, ve kterém má B výše uvedený význam. Reakce, která může být provedena známými postupy, poskytuje sloučeniny obecného vzorce VII

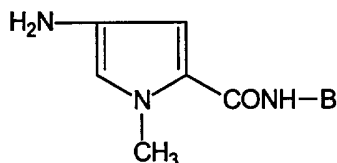
30



kde B má výše definovaný význam.

Sloučenina obecného vzorce VII se redukuje v oboru známými postupy, získá se sloučenina obecného vzorce VIII

5



(VIII)

10 kde B má výše uvedený význam, která pak reaguje se sloučeninou obecného vzorce VI, jak je definována výše, získá se tak sloučenina obecného vzorce IV, definovaného výše, kde n je 2. Jestliže je požadována sloučenina obecného vzorce IV, kde n má hodnotu 3, je potřebný další redukční a acylační stupeň. Sloučeniny obecného vzorce V jsou známé sloučeniny a mohou být získány například postupem podle Heterocycles, díl. 27, č. 8, 1988, str. 1945–52.

15 Sloučeniny obecného vzorce VI a amin obecného vzorce B-NH₂ jsou známými produkty, nebo mohou být získány podle v oboru známých metod.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu byly shledány angiogenními inhibitory.

20 Angiogenní inhibitory jsou činidla, schopná potlačit růst nových krevních destiček. Proto jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu vhodné při léčení patologických stavů savců, včetně lidí, kde je růst nových krevních destiček škodlivý, například při chronických zánětech, diabetické retinopatii, psoriáze, revmatoidní artritidě a růstu nádorů. Zejména u rakovinové terapie mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány samotně nebo společně s protinádorovými činidly, jako je doxorubicin, etoposide, fluorouracil, mephalancyclophosphamide, 25 bleomycin, vinblastin nebo mitomycin. Účinnost sloučenin podle předloženého vynálezu jako angiogenních inhibitorů je prokázána např. skutečností, že bylo zjištěno, že jsou aktivní v chorioallantoinovém membránovém testu podle Folkmanovy metody [Nature, 297, 307 (1982)].

30 Při chloriollantoinovém membránovém testu (CAM testu) se postupuje následovně. Kuřecí embrya se odstraní z jejich skořápek ve třetím dnu vývoje, dají se na plastické Petriho misky a udržují se při 37 °C, 3 % CO₂. Pátého dne se na embrya působí solným roztokem, nebo se testované molekuly vpraví do 0,5% methylcelulózy pelety, umístěné navrchu rostoucích chloriollantoinových membrán. Pro každou dávku se použije skupina 10 vajec. Po 48 hodinách se 35 embrya prohlédnou stereomikroskopem při 10x10násobném zvětšení, aby se zjistila přítomnost nebo nepřítomnost kapilár okolo disků. Uvažují se pozitivní embrya, vykazující vaskulární zóny s průměrem alespoň 4 mm.

40 Výsledky se uvádějí jako % CAM pozitivní při testované koncentraci. Jsou shrnuty pro reprezentativní skupinu sloučenin podle vynálezu v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Sloučenina	Příklad	Dávka (nm/peleta)	Aktivita ^{xx} (% pozitivních CAMs)
Solanka	–	–	0
FCE 26605	2	350	60
FCE 26492	1	350	65
FCE 26752	2	350	71
FCE 26644	7	350	100
FCE 26939	7	350	63
FCE 27164	7	350	80
FCE 27192	1	350	77
FCE 27234	1	350	71
FCE 27235	1	350	71
FCE 27245	1	350	87
FCE 27302	7	350	83
FCE 27481	7	350	92

$$^{xx} \text{ Vyhodnoceno jako } \frac{\text{počet CAM s inhibiční plochou}}{\text{počet zpracovaných CAM}} \times 100$$

Z tabulky 1 vyplývá, že reprezentativní skupina sloučenin podle vynálezu je schopná inhibovat angiogenezi v CAM testu, posuzováno schopností produkovat vaskulární zónu větší než 4 mm v průběhu při použitých testovacích podmínkách.

U sloučenin podle předloženého vynálezu bylo navíc zjištěno, že jsou schopny α -neutralizační TNF aktivity a proto mohou být použity v humánní medicíně pro profylaxi a/nebo léčení jakýchkoliv stavů, ve kterých TNF α působí škodlivě. Takovými typickými onemocněními jsou kachexie, septický šok, choroba transplantát-versus-hostitel, AIDS, cerebrální malárie, revmatoidní artritida.

TNF α -inhibiční aktivita sloučenin podle předloženého vynálezu je prokázána např. skutečností, že jsou aktivní při inhibici cytotoxické aktivity TNF α na neošetřených myších LM buňkách.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být podávány obvyklými způsoby, jako parenterálně, např. intravenózní injekcí nebo infuzí, intramuskulárně, subkutánně, topicky nebo orálně. Dávka závisí na věku, hmotnosti a stavu pacienta a na způsobu podání.

Například vhodná dávka pro podání dospělému člověku může být v rozmezí od asi 0,5 do asi 300 mg v jedné dávce 1 až 4x denně.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu mohou obsahovat sloučeninu obecného vzorce I jako účinnou složku ve spojení s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými přísadami a/nebo nosiči. Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu se obvykle připravují běžnými metodami a jsou podávány ve farmaceuticky vhodné formě.

Roztoky pro intravenózní injekce nebo infuze mohou obsahovat jako nosič například sterilní vodu nebo výhodně mohou být ve formě sterilních vodných izotonických salinických roztoků.

Suspenze nebo roztoky pro intramuskulární injekce mohou obsahovat společně s účinnou sloučeninou farmaceuticky přijatelný nosič, např. sterilní vodu, olivový olej, ethyloleát, glykoly, např. propylenglykol, a je-li to žádoucí, vhodné množství hydrochloridu lidokainu.

Ve formách pro topickou aplikaci, např. krémech, lotionech nebo pastách pro použití v dermatologickém léčení, může být aktivní složka smíšena s obvyklými olejovitými nebo emulgačními přísadami.

5

Pevné orální formy, např. tablety a kapsle, mohou obsahovat spolu s aktivní sloučeninou ředidla, např. laktózu, dextrózu, sacharózu, celulózu, kukuřičný škrob a bramborový škrob, kluzné látky, např. oxid křemičitý, talek, stearovou kyselinu, stearát hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyethylenglykoly, pojiva, např. škroby, arabskou gumu, želatinu, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu, polyvinylpyrrolidon; činidla usnadňující rozpad, např. škrob, alginovou kyselinu, sodný glykolát škrobu, efervescenční směsi, barviva, sladidla, smáčicí činidla, např. lecitin, polysorbáty, laurylsulfáty a obecně netoxické a farmakologicky přijatelné neaktivní složky, používané ve farmaceutických přípravcích. Uvedené farmaceutické přípravky mohou být vyrobeny známými způsoby, např. mísením, granulací, tabletováním, povlákáním cukrem nebo povlákání filmem.

15

Dále je v souladu s předloženým vynálezem poskytnuta metoda pro léčení patologických podmínek, při kterých je růst nových krevních destiček škodlivý, např. chronických zánětů, diabetické retinopatie, revmatoidní artritidy a tumorů u savců včetně lidí, která zahrnuje podání přípravků podle vynálezu uvedeným savcům.

20

Předmětem předloženého vynálezu jsou také produkty, obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a biologicky aktivní množství jiného aktivního činidla, jako kombinované přípravky pro simultánní oddělené nebo následné použití při léčení chorob, kde nežádoucí roli hraje TNF α .

25

Výraz „kombinovaná“ metoda léčení znamená, že zahrnuje oddělené a v podstatě současné podání přípravků, obsahujících terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceutického přípravku, obsahujícího terapeuticky účinné množství jiného farmaceuticky aktivního činidla.

30

Aktivní činidla, která mohou být formulována se sloučeninou podle vynálezu, nebo alternativně mohou být podána kombinovanou metodou léčení v závislosti na stavu léčené choroby, jsou například gama-globulin, imunoglobulin a monoklonální protilátky, antibiotika a antimikrobiální produkty. Typicky antimikrobiální činidla mohou zahrnovat penicilin ve spojení s aminoglykosidem (např. gentamycinem, tobramycinem). Mohou však být použita některá dobře známá další činidla, např. cefalosporiny.

35

Následující příklady slouží k ilustraci a nijak předložený vynález neomezuje.

40

Příklady provedení vynálezu

45 Příklad 1

Tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,5-naftalendisulfonové kyseliny)(FCE 26492)

50

K roztoku hydrochloridu dvojsodné soli 8-(amino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))(1,5-naftalendisulfonové kyseliny) (0,6 g, $1,02 \cdot 10^{-3}$ mol) ve vodě (20 ml), se octan sodný (0,328 g, 4 mmol) přidá za míchání. Reakční směs se ochladí na

0 °C na lázni led–solanka a přikape se roztok fosgenu v toluenu (1 ml ~ 4 ekv.). Směs se míchá 1 hodinu při 0 °C.

5 Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se vyjme do methanolu a zfiltruje. Filtrát se odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu se směsí methylenchlorid: methanol 60:40 jako elučním činidlem, získá se 0,16 g titulní sloučeniny.

IČ (KBr) cm^{-1} : 3440 š. 1660, 1640, 1585, 1180, 1030.

10 NMR (DMSO- d_6): 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, ff), 9,07 (1H, dd), 9,90 (1H, šs), 12,27 (1H, šs).

FAB–MS: m/z 1209, $M^+ + 1$, 1231, $M^+ + 23$, 1128, $M - 80$.

15 UV (H_2O) nm: λ max ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$): 316 (331), 229 (478).

Analogickým postupem se mohou získávat následující sloučeniny:

20 dvojsodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(3-naftalensulfonové kyseliny)

IČ (KBr) cm^{-1} : 3430 š, 1640, 1585, 1200, 1030.

25 NMR (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), 8,95 (1H, šs), 9,94 (1H, šs), 10,03 (1H, šs).

FAB MS: m/z 1005, $M^+ + H$, 1027, $M^+ + Ne$,

30 UV (H_2O) nm: λ max ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$): 304 (366), 226 (1002),

dvojsodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1-naftalensulfonové kyseliny) (interní označení FCE 27235)

35 NMR (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, $J=1,3$, $J=8,2$), 7,93–8,02 (2H, m), 8,13 (1H, šs), 8,26 (1H, dd, $J=1,5$, $J=7,3$), 9,93 (1H, šs), 12,20 (1H, šs),

FAB MS: m/z 1005, $M^+ + H$, 1027, $M^+ + Ne$,

40 UV (H_2O) nm: λ max ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$) 312 (490), 224 (831),

dvojsodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(5-naftalensulfonové kyseliny) (FCE 27245)

45 NMR (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, $J=1,8$), 7,15 (1H, d, $J=1,8$), 7,46–7,56 (3H, m), 7,02–8,00 (2H, m), 8,15 (1H, šs), 8,87 (1H, m), 9,89 (1H, šs), 10,03 (1H, šs),

FAB MS: m/z 1005, $M^+ + H$, 1027, $M^+ + Ne$, 538, 512,

50 FAB MS: m/s 1005, $m^+ + H$, 1027, $M^+ + Ne$, 538, 512,

UV (H_2O) nm: λ max ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$): 310 (531), 227 (1043),

tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3-naftalendisulfonové kyseliny) (FCE 27192)

5 NMR (DMSO- d_6): δ 3,84 (3H,s), 3,86 (3H, s), 6,81 (1H, d, J=1,8), 7,08 (1H, šs), 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=2,0), 9,93 (1H, šs), 12,21 (1H, šs),

FAB MS m/z: 1209, $m^+ + H$, 1231, $M^+ + Ne$, 1187, $M^+ - Ne + H$, 1129, 640, 618, 614, 592,

10 UV (H₂O) nm: λ_{max} ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$): 309,05 (403), 229,65 (735),

tetrasodná sůl, S,S'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(3,5-naftalendisulfonové kyseliny) (FCE 27234)

15 NMR (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=1,8), 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, šs), 9,19 (1H, d, J=1,7), 9,91 (1H, šs), 10,03 (1H, šs),

FAB MS m/z: 1209, $M^+ + H$, 640, 618, 614, 592,

20 UV (H₂O) nm: λ_{max} ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$): 310 (431), 231 (1027),

tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl)-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,5-naftalendisulfonové kyseliny),

25 tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,4-naftalendisulfonové kyseliny) (FCE 27265)

30 NMR (DMSO- d_6): δ 3,85 (6H, s), 6,81 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,06 (1H, d, J=1,7 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, šs), 8,25 (2H, s), 8,73 (1H, dd, J=1,3 Hz), 9,92 (1H, šs), 10,07 (1H, šs),

FAB MS m/z: 1209 ($M^+ + 1$), 1231 ($M^+ + Ne$), 1128 ($M^+ - SO_3$),

35 UV (H₂O) nm: λ_{max} ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$): 307 (435), 231 (932),

tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,6-naftalendisulfonové kyseliny),

40 tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl)-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,6-naftalendisulfonové kyseliny) a tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(3,6-naftalendisulfonové kyseliny).

45 Příklad 2

Hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,5-naftalendisulfonové kyseliny) (FCE 26605)

50 K roztoku 8-(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino)(1,3,5-naftalendisulfonové kyseliny)-trojsodné soli ve formě hydrochloridu (2,19 g, 3 mmol) ve vodě (60 ml) a dioxanu (15 ml) se za míchání přidá octan sodný (0,984 g, 12 mmol).

Reakční směs se ochladí na 8 °C ledovou lázní, pak se přikape 20% roztok fosgenu v toleunu (3 ml, ~ 6 mmol), zředěný 9 ml dioxanu, během 1 hodiny.

Směs se míchá po 2 hodiny při cca 8 °C.

Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se vyjme do methanolu.

Po odfiltrování soli se filtrát odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagenu se směsí methylenchlorid:methanol:voda 60:40:4 jako eluční činidlem, získá se 0,82 g titulní sloučeniny.

IČ (KBr) cm^{-1} : 3440 š, 1640, 1590, 1190, 1030.

NMR (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, šs), 8,57 (1H, d), 9,33 (1H, d), 9,91 (1H, šs), 12,29 (1H, šs).

FAB-MS: m/z 1411, M-H, 1389, M-Na.

UV (H₂O) nm: λ_{max} ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 311 (266), 233 (551).

Analogickými postupy mohou být získány následující sloučeniny:

hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,4,6-naftalentrifosfonové kyseliny),

hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,4,6-naftalentrifosfonové kyseliny),

hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,6-naftalentrifosfonové kyseliny) (PCE 26752)

NMR (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, $J=1,9$), 8,06 (1H, d, $J=1,9$), 8,12 (1H, šs), 8,33 (1H, d, $J=1,9$), 8,54 (1H, d, $J=1,9$), 9,93 (1H, šs), 12,19 (1H, šs),

UV (H₂O) nm: λ_{max} ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 309 (314), 235 (793), a hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,3,4-naftalentrifosfonové kyseliny).

Příklad 3

Hydrochlorid trojsodné soli 8-(amino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))(1,3,5-naftalentrifosfonové kyseliny)

Trojsodná sůl 8-(nitro-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))(1,3,5-naftalentrifosfonové kyseliny) (2,17 g, 3 mmol) se rozpustí ve směsi vody (120 ml) a 1N HCl (3 ml) a redukuje nad Pd katalyzátorem (10 % na aktivním uhlí, 900 mg) za tlaku vodíku 35 MPa po 3 hodiny.

Katalyzátor se odfiltruje a výsledný roztok se zahustí ve vakuu do sucha, získá se tak 2,1 g titulní sloučeniny.

IČ (KBr) cm^{-1} : 3440 š. 1640, 1520, 1190, 1030.

NMR (DMSO- d_6): 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, šs), 12,3 (1H, šs).

5 Příklad 4

Trojsodná sůl 8-(nitro-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino)(1,3,5-naftalendisulfonové kyseliny)

10 K roztoku hydrochloridu trojsodné soli 8-(amino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino)(1,3,5-naftalendisulfonové kyseliny) (1,824 g, 3 mmol) ve vodě (45 ml) a 1N NaOH (1 ml) se za míchání přidá octan sodný (0,492 g, 6 mmol).

15 Roztok se ochladí na 5 °C na ledové lázni, pak se během 1 hodiny přikape roztok (4-nitro-N-methyl-2-pyrrol)karbonylchloridu (0,567 g, 3 mmol) v dioxanu (30 ml). Směs se 1 hodinu míchá při 5 °C, okyselí na pH 4 1N kyselinou chlorovodíkovou a pak se odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se zpracuje ethylacetátem (300 ml), míchá se 1 hodinu a filtruje, získá se titulní sloučenina (2,1 g).

20 IČ (KBr) cm^{-1} : 3440 š, 1650, 1520, 1305, 1195, 1030.

NMR (DMSO- d_6 , 80 MHz) δ : 3,89 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,18 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,05 (2H, m), 8,2 (1H, d), 8,63 (1H, d), 9,41 (1H, d), 10,45 (1H, šs), 12,42 (1H, šs).

25

Příklad 5

Hydrochlorid trojsodné soli 8-(amino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino)(1,3,5-naftalendisulfonové kyseliny)

30

Roztok trojsodné soli 8-(nitro(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino)(1,3,5-naftalendisulfonové kyseliny) (1,803 g, 3 mmol) ve vodě (120 ml) a 1N HCl (3 ml) se redukuje nad Pd katalyzátorem (10 % na aktivním uhlí 800 g) pod tlakem vodíku (35 MPa) po 4 hodiny.

35 Katalyzátor se odfiltruje a výsledný roztok se zahustí ve vakuu do sucha, získá se 1,8 g titulní sloučeniny.

IR (KBr) cm^{-1} : 3400 š, 1640, 1520, 1190, 1030.

40 NMR (DMSO- d_6): 3,9 (3H, s), 7,11 (1H, d), 7,29 (1H, d), 8,04 (2H, m), 8,6 (1H, d), 9,88 (1H, d), 10,04 (3H, šs), 12,39 (1H, šs).

Příklad 6

45

Trojsodná sůl 8-(nitro(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino)(1,3,5-naftalendisulfonové kyseliny)

50 K roztoku trojsodné soli 8-amino-1,3,5-naftalendisulfonové kyseliny (1,347 g, 3 mmol) ve vodě (45 ml) se přidá octan sodný (0,492 g, 6 mM) za míchání. Roztok se ochladí na 5 °C na ledové lázni, pak se během 1 hodiny přikape roztok (4-nitro-N-methyl-2-pyrrol)karbonylchloridu (0,943 g, 5 mmol) v dioxanu (45 ml) Směs se 3 hodiny míchá při 5 °C, okyselí na pH 4 1N HCl a odpaří za vakuu do sucha.

Zbytek se zpracuje s ethylacetátem (300 ml), míchá se 1 hodinu a zfiltruje, získá se 1,7 g titulní sloučeniny.

5 IČ (KBr) cm^{-1} : 3440 š, 1650, 1530, 1305, 1200, 1030.

NMR (DMSO- d_6): 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, šs).

10

Příklad 7

Čtyřdraselná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3-naftalendisulfonové kyseliny)

15

K roztoku hydrochloridu didraselné soli 7-(amino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino)(1,3-naftalendisulfonové kyseliny) (160 mg, 0,24 mmol) ve vodě (15 ml) a dioxanu (10 ml), se za míchání přidá octan draselný (50 mg, 0,51 mmol). Během půl hodiny se při teplotě místnosti přikape roztok 20% fosgenu v toluenu (0,5 ml, 1 mmol), zředěný dioxanem (2 ml). Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti.

20

Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu se směsí methylchlorid:methanol:voda 40:60:6 jako elučním činidlem, získá se 90 mg titulní sloučeniny.

25 IČ (KBr) cm^{-1} : 3450 (š), 1650, 1580, 1190, 1030.

NMR (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, šs), 8,21 (1H, d), 8,95 (1H, šs), 9,86 (1H, šs), 10,21 (1H, šs).

30

UV (H₂O) nm: λ max ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 316,8 (371), 248,95 (444).

FAB MS: m/Z: 1273 ($M^+ \cdot H$), 1311 ($M^+ \cdot K$).

35 Analogickým způsobem mohou být získány následující sloučeniny:

dvojsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1-naftalensulfonové kyseliny),

40

dvojsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2-naftalensulfonové kyseliny),

dvojsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(3-naftalensulfonové kyseliny),

dvojsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(4-naftalensulfonové kyseliny),

45

čtyřsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,3-naftalendisulfonové kyseliny),

čtyřsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,4-naftalendisulfonové kyseliny) (FCE 27302)

50

NMR (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), 7,38 (1H, dd, J=2, J=9,5), 7,92 (1H, šs), 8,10 (1H, d, J=1,7), 8,20 (1H, 3s), 8,32 (1H, d, J=2,0), 8,69 (1H, d, J=9,4), 9,88 (1H, šs), 10,08 (1H, šs)

čtyřsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,5-naftalendisulfonové kyseliny),

čtyřsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,5-naftalendisulfonové kyseliny),

5 7,7-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino (N-methyl-4,2-pyrrol))karbonylimino))bis(3,5-naftalendisulfonová sůl) (FCE 27481)

10 NMR (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, šs), 8,58 (1H, d, J=1,7), 8,78 (1H, d, J=1,7), 10,05 (1H, šs), 10,94 (1H, šs),

FAB MS m/z: 1209, M⁺+H, 1187, M⁺-Ne+H,

UV (H₂O) nm: λ_{max} (E^{1%}_{1 cm}): 321 (416), 231 (721),

15

čtyřsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,6-naftalendisulfonové kyseliny),

čtyřsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,6-naftalendisulfonové kyseliny),

20 čtyřsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(3,6-naftalendisulfonové kyseliny) (FCE 26939)

25 NMR (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, šs), 8,23 (1H, s), 8,89 (1H, s), 10,02 (1H, šs), 10,98 (1H, šs),

FAB MS m/z: 1209, M⁺+H, 1187, M⁺-Ne+H,

UV (H₂O) nm: λ_{max} (E^{1%}_{1 cm}) 323,4 (5401), 227,7 (732),

30

hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl)imino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonové kyseliny) (FCE 27164)

35 NMR (MDSO-d₆): 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, šs), 8,36 (1H, šs), 9,00 (1H, šs), 9,07 (1H, d, J=1,6), 9,82 (1H, šs), 10,20 (1H, šs),

UV (H₂O) nm: λ_{max} (E^{1%}_{1 cm}): 320 (374), 254 (444),

40 hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,4,6-naftalentrisulfonové kyseliny),

hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,6-naftalentrisulfonové kyseliny),

45 hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,4,6-naftalentrisulfonové kyseliny),

hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,3,5-naftalentrisulfonové kyseliny),

dvojsodná sůl 2,2'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2-deoxy-D-glukoza-6-sulfátu),

50 dvojsodná sůl 2,2'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2-deoxy-D-glukoza-6-fosfátu),

dvojsodná sůl 5,5'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(8-chinolinsulfonové kyseliny),
 dvojsodná sůl 5,5'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(6-chinolinsulfonové kyseliny),
 5 čtyřsodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(5,7-chinolindisulfonové kyseliny),
 a čtyřsodná sůl 5,5'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(6,8-chinolindisulfonové kyseliny).

10

Příklad 8

8,8'-Karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,5-naftaltrisulfonová kyselina)

15

Roztok hexasodné soli 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,5-naftaltrisulfonové kyseliny) (400 mg) ve vodě (10 ml) se chromatografuje na sloupci Amberlitu IR-120 (H) (20 ml) s vodou jako eluentem.

20

Roztok se odpaří do sucha za vakua, získá se 0,3 g titulní sloučeniny.

Příklad 9

25

Intramuskulární injekce 40 mg/ml

Injekční farmaceutický přípravek může být připraven rozpuštěním 40 g 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,5-naftaltrisulfonové kyseliny) ve formě hexasodné soli ve vodě pro injekce (100 ml) a zatavením do ampulí 1 až 10 ml.

30

Průmyslová využitelnost

35

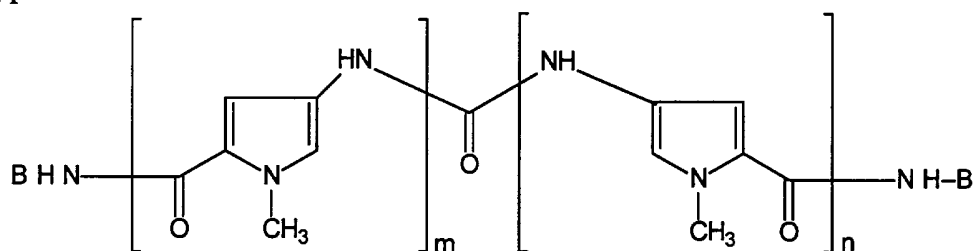
Ureidové deriváty substituovaných pyrrolů podle tohoto vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli se používají jako angiogenní inhibitory při profylaxi nebo léčení angiogeneze.

40

PATENTOVÉ NÁROKY

45

1. Ureidové deriváty poly-4-amino-2-karboxy-1-methylpyrrolových sloučenin obecného vzorce I



(I)

v němž oba symboly m a n, které jsou stejné, znamenají celé číslo 1 až 3,

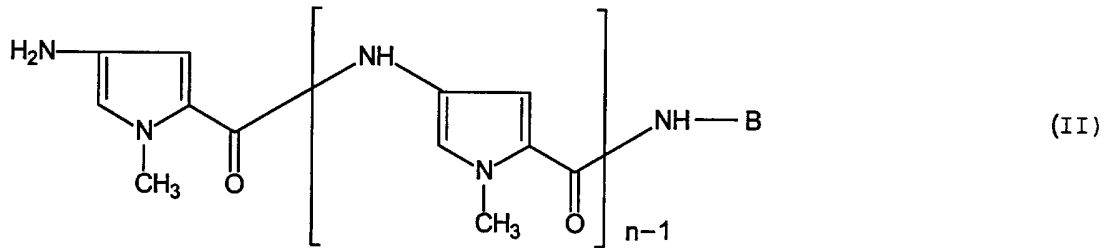
každá ze skupin B, které jsou stejné, znamená naftylenový kruh, substituovaný 1 až 3 kyselými skupinami, z nichž každá nezávisle na druhé je vybrána ze souboru, tvořeného skupinami kyseliny sulfonové, sírové, sulfámové, sulfinové, fosforečné, fosfonové, fosfamové a karboxylové, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Ureidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, vybrané ze skupiny, zahrnující

10 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(1,3-naftalendisulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(1,3-naftalendisulfonovou kyselinu)
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
15 imino))bis(3,5-naftalendisulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(2,5-naftalendisulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(2,4-naftalendisulfonovou kyselinu),
20 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(1,6-naftalendisulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(2,6-naftalendisulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
25 imino))bis(3,6-naftalendisulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(1,5-naftalendisulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(1-naftalensulfonovou kyselinu),
30 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(3-naftalensulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(5-naftalensulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
35 imino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(1,4,6-naftalentrisulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(2,4,6-naftalentrisulfonovou kyselinu),
40 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(1,3,6-naftalentrisulfonovou kyselinu),
8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-
imino))bis(2,3,5-naftalensulfonovou kyselinu),
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

45 3. Ureidové deriváty podle nároku 2 ve formě farmaceuticky přijatelné soli, kterou je sodná nebo draselná sůl.

4. Způsob přípravy ureidových derivátů poly-4-amino-2-karboxy-1-methylpyrrolových sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se sloučenina obecného vzorce II



kde n a B mají význam definovaný v nároku 1, nebo její sůl, nechá reagovat při -10 °C až 50 °C se sloučeninou obecného vzorce III

5



10 kde každá ze skupin X, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená dobře odštěpitelnou skupinu, a je-li to žádoucí, převedou se takto připravené sloučeniny obecného vzorce I na své soli, a/nebo, je-li to žádoucí, připraví se volné sloučeniny obecného vzorce I z jejich solí.

15 **5.** Farmaceutická směs s účinností, inhibující faktor nádorové nekrózy a angiogeneze, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a/nebo ředidlo a jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

6. Ureidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli jako angiogenní inhibitory.

20 **7.** Použití ureidových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí pro přípravu farmaceutických prostředků k léčbě angiogeneze.

25 **8.** Použití ureidových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí pro přípravu farmaceutických prostředků pro profylaxi a/nebo terapeutiku při chorobných stavech, ve kterých škodlivou roli hraje TNF α .

30

Konec dokumentu
