



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42693 (13) C2

(51) 7 A61K31/40, A61K38/04, A61P31/12,
A61P31/18, C07D207/34, C07K5/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ ЛЕНТИВІРУСОМ, ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛЮДИНИ, ЯКА ІНФІКОВАНА ЛЕНТИВІРУСОМ

(21) 94129236

(22) 29.03.1994

(24) 15.11.2001

(31) 9307948.1

(32) 16.04.1993

(33) GB

(86) PCT/EP94/00984, 29.03.1994

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Монджеллі Нікола, ІТ, Біасолі Джованні, ІТ, Гранді Марія, ІТ, Чіомеї Маріна, ІТ, Джероні Марія Крістна, ІТ

(73) ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН С. П. А., ІТ

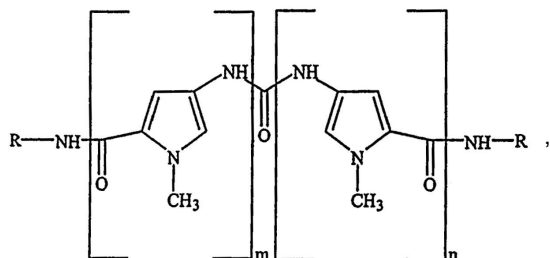
(56) WO 92/13838, A1, 20.08.1992.

WO 92/14707, A1, 03.04.1992.

SU 1099228, A, 30.12.1985.

WO 91/10649, A1, 25.07.1991

(57) 1. Применение соединения формулы (I):



где каждый из m и n, которые одинаковы, представлен целым числом от 1 до 3, каждая R группа, которые одинаковы, представляет нафтил, замещенный 1-3 сульфогруппами, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства для лечения инфекции лентивирусом.

2. Применение по п. 1, **отличающееся** тем, что лентивирус является вирусом иммунодефицита человека.

3. Применение по п. 1, **отличающееся** тем, что каждый из m и n=2.

4. Применение по любому из пп. 1-3, **отличающееся** тем, что соединение является:

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3,5-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3,6-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3,5-нафталинтрисульфокислотой),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3,6-нафталинтрисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3-нафталинтрисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,4-нафталиндисульфокислотой),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,4-нафталиндисульфокислотой),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3,5-нафталинтрисульфокислотой),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3,5-нафталинтрисульфокислотой),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(5-нафталинсульфокислотой),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3-нафталиндисульфокислотой),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3,5-нафталиндисульфокислотой),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,5-нафталиндисульфокислотой),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3-нафталинсульфокислотой),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1-нафталинсульфокислотой),

2,2-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,5-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,6-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,6-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,5-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,5-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,5-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,5-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,5-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,5-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,5-нафталиндисульфокислотой),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,5-нафталиндисульфокислотой),

(13) C2

(11) 42693

(19) UA

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,5-нафталиндисульфокислотой),
 7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,3-нафталиндисульфокислотой),
 8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,6-нафталиндисульфокислотой),
 8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,6-нафталиндисульфокислотой),
 8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,5-нафталиндисульфокислотой),
 8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3,6-нафталиндисульфокислотой),
 8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,3,5-нафталинтрисульфокислотой),
 8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,4,6-нафталинтрисульфокислотой),
 8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,4,6-нафталинтрисульфокислотой),
 7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1-нафталинсульфокислотой),
 7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2-нафталинсульфокислотой),
 7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3-нафталинсульфокислотой),
 7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(4-нафталинсульфокислотой),
 7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,4,6-нафталинтрисульфокислотой),

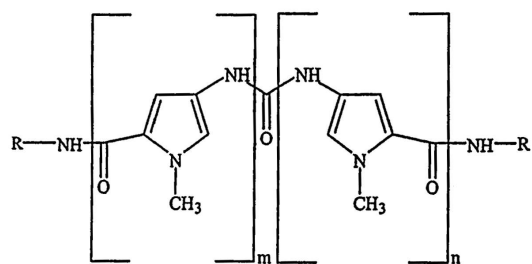
7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3,6-нафталинтрисульфокислотой),
 7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,4,6-нафталинтрисульфокислотой) или

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,3,5-нафталинтрисульфокислотой), или его фармацевтически приемлемой солью.

5. Применение по любому из пп. 1-4, **отличающееся** тем, что фармацевтически приемлемая соль является натриевой или калиевой солью.

6. Применение по любому из пп. 1-5, **отличающееся** тем, что лекарственное средство применяют для уменьшения интенсивности симптомов заболевания у больного человека, ставшего сероположительным, находящегося в стрессовом или патологическом состоянии в результате инфицирования лентивирусом или страдающего индуцированным лентивирусом заболеванием.

7. Препарат для лечения человека, инфицированного лентивирусом, **отличающийся** тем, что содержит соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемую соль и второе активное средство и который представлен в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного введения.

Настоящее изобретение относится к применению уреидопроизводных замещенных пирролов в лечении индуцируемых лентивирусами заболеваний млекопитающих.

Создание соединений, применимых для профилактики и лечения вирусных заболеваний, является более трудной проблемой нежели поиск лекарственных средств, эффективных в случае нарушений, вызываемых другими микроорганизмами. Это также справедливо для индуцируемых лентивирусами заболеваний, в частности, вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), которые, как известно, индуцируют синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). СПИД является вторичным синдромом иммунодефицита, возникающим в результате инфицирования ВИЧ.

Два родственно близких вируса (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) идентифицированы, как возбудители СПИД в различных географических регионах. ВИЧ-1 является возбудителем СПИД в большинстве случаев, отмеченных в Западном полушарии, Европе, Центральной, Южной и Восточной Афри-

ке, ВИЧ-2, видимо, менее вирулентный, чем ВИЧ-1, является основным возбудителем СПИД в Западной Африке. В некоторых областях Западной Африки встречаются оба микроорганизма.

СПИД характеризуется условно-патогенным инфицированием, злокачественностью, нарушением неврологических функций и другими различными синдромами.

В ходе заболевания, которое может длиться годами, больной сильно ослабевает, теряет трудоспособность и не способен выполнять даже простую работу по дому.

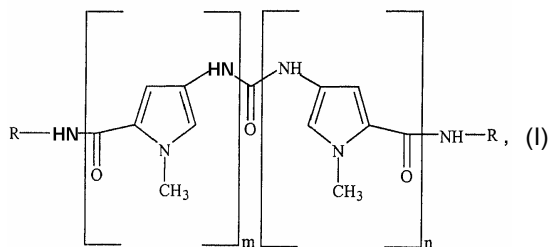
Соответственно, в медицине существует необходимость в лекарственных средствах, проявляющих активность против лентивирусов, в частности, против вируса иммунодефицита человека и/или способных уменьшать интенсивность симптомов индуцируемого лентивирусом заболевания у человека, инфицированного лентивирусом.

В WO 91/10649 описаны уреидопроизводные поли-4-амино-2-карбокси-1-метилпиррольных соединений, обладающих активностью ингибитора

развития кровеносных сосудов и ФНО-нейтрализующей активностью.

Соответственно, соединения прототипа могут применяться для лечения некоторых патологических состояний млекопитающих, в которых рост новых кровеносных сосудов оказывает пагубное влияние на организм и в которых ФНО- α , как известно, играет пагубную роль. Было найдено, что избранный класс соединений, ранее раскрытых в WO 91/10649, проявляет активность в качестве антилентивирусных агентов, в частности, против ВИЧ.

Соответственно, предлагается применение соединений формулы (I):



где

каждый из m и n , которые одинаковы, представлены целыми числами 1-3,

каждая из R групп, которые одинаковы, представляет нафтил, замещенный 1-3 сульфогруппами, или их фармацевтически приемлемые соли в получении лекарственного средства, предназначенного для лечения больного человека, инфицированного лентивирусом.

Указанное лекарственное средство может применяться в качестве антилентивирусного агента, например, анти-ВИЧ агента. Указанное лекарственное средство может также применяться для уменьшения интенсивности симптомов индуцируемого лентивирусом заболевания человека, инфицированного лентивирусом.

Настоящим изобретением описаны также соединения формулы (I), охарактеризованное выше, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для лечения больного человека, инфицированного лентивирусом. Соединение или соль могут применяться в качестве антилентивирусного агента, например, анти-ВИЧ агента. Соединение или соль могут также применяться для уменьшения интенсивности симптомов индуцируемого лентивирусом заболевания больного человека, инфицированного лентивирусом.

Замещенная нафтильная группа, предпочтительно, представлена 5-, 6-, 7- или 8-нафтильной группой, обычно 7- или 8-нафтильной группой. При замещении нафтильной группы тремя сульфогруппами замещающие сульфогруппы, предпочтительно, находятся в 1-, 3- и 5- или 1-, 3- и 6-положениях. В случае замещения 2 кислотными группами замещающие сульфогруппы, предпочтительно, находятся в 1- и 3-, 1- и 5-, 3- и 5- или 3- и 6-положениях. При замещении одной кислотной группой замещающая сульфогруппа, предпочтительно, находится в 1-, 3- или 5-положении. Изобретение, кроме того, включает в свой объем все возможные изомеры, стереоизомеры и их смеси, а также метаболиты и метаболитические предшественники или биопредшественники соединений формулы (I).

Как указано выше, объемом изобретения охватываются также фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I).

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают как соли с неорганическими основаниями, например, гидроксидами натрия, калия, кальция и алюминия, так и соли с органическими основаниями, например: лизином, аргинином, N-метилглюкамином, триэтиламином, триэтаноламином, дибензиламином, метилбензиламином, ди(2-этилгексил)амином, пиперидином, N-этилпиперидином, N,N-диэтиламиноэтиламином, N-этилморфолином, β -фенэтиламином, N-бензил- β -фенэтиламином, N-бензил-N,N-диметиламином и другими приемлемыми органическими аминами.

Рекомендуются калиевые или натриевые соли.

Как указано выше, в объем настоящего изобретения включены фармацевтически приемлемые биопредшественники (известные также под названием пролекарств) соединений формулы (I), т. е. соединений, формула которых отличается от вышеприведенной формулы (I), но которые тем не менее при введении человеку превращаются *in vivo* прямо или косвенно в соединения формулы (I).

К предпочтительным соединениям формулы (I) относятся те соединения, в которых каждый из m и $n=2$ и каждая из R групп принимает вышеуказанные значения, и их фармацевтически приемлемые соли.

Примеры характерных предпочтительных соединений включают:

7,7'-(карбонилбис)имино-N-метил-4,4-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3,5-нафталиндисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис)имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3,6-нафталиндисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3,5-нафталинтрисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3,6-нафталинтрисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис)имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол(карбонилимино))бис(1,3-нафталиндисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,4-нафталиндисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(2,4-нафталиндисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3,5-нафталинтрисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3-нафталинтрисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(5-нафталинсульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3-нафталиндисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3,5-нафталиндисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,5-нафталиндисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(3-нафталинсульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1-нафталинсульфокислоту),

2,2'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,5-нафталиндисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,6-нафталиндисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,6-нафталиндисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,5-нафталиндисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,5-нафталиндисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,3-нафталиндисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,6-нафталиндисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,6-нафталиндисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,5-нафталиндисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(3,6-нафталиндисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,3,5-нафталинтрисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,4,6-нафталинтрисульфокислоту),

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,4,6-нафталинтрисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1-нафталинсульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2-нафталинсульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(3-нафталинсульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(4-нафталинсульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,4,6-нафталинтрисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,3,6-нафталинтрисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,4,6-нафталинтрисульфокислоту),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,3,5-нафталинтрисульфокислоту) и их фармацевтически приемлемые соли, в частности, натриевые или калиевые соли.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, далее называемые "соединениями изобретения" или "активными агентами", проявляют активность в качестве антилентивирусных агентов, в частности, против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

К примеру, соединения изобретения:

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,3,5-нафталинтрисульфокислоты) гексанатриевая соль,

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(3,5-нафталиндисульфокислоты) тетранатриевая соль и

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,3-нафталиндисульфокислоты) тетранатриевая соль,

как найдено, проявляют активность в биологическом испытании, описанном в работе: J. Natl. Cancer Inst. 81, 557-586, 1989.

Таким образом, больного человека можно лечить способом, состоящим во введении ему эффективного количества одного из соединений изобретения. Таким образом, соединения могут быть использованы для лечения инфекции, связанной с лентивирусом, в частности, вирусом иммунодефицита человека, особенно, ВИЧ-1 или ВИЧ-2.

В частности, соединения изобретения могут быть использованы для получения агента, применимого в лечении больного человека, ставшего сероположительным, находящегося в стрессовом или патологическом состоянии в результате инфицирования лентивирусом, в частности, ВИЧ или страдающего индуцированным заболеванием, например, лимфаденопатическим синдромом (ЛС), СПИД-ассоциированным комплексом (САК), СПИД или саркомой Капоси. В результате у больного человека будет уменьшена интенсивность симптомов заболевания с улучшением его состояния.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены обычным образом, например, парентерально, например, внутривенной инъекцией или вливанием, внутримышечно, подкожно, местно или перорально, причем, внутривенные инъекции или вливания предпочтительны. Дозировка зависит от возраста, веса и состояния больного и от пути введения.

Приемлемая дозировка для соединения формулы (I), например, 7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пирролкарбонил-имино(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(1,3,5-нафталинтрисульфокислоты) или ее фармацевтически приемлемой соли, например, гексанатривой соли для введения взрослому человеку составляет 0,5-300 мг на дозу 1-4 раза в день.

Применяемый по изобретению фармацевтический препарат может содержать в качестве актив-

ного компонента соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями и/или носителями. Фармацевтические препараты чаще всего готовят обычными способами и вводят больному в фармацевтически приемлемой форме. К примеру, растворы для внутривенных инъекций или вливаний в качестве носителя могут содержать, например, стерильную воду или, что предпочтительнее, могут быть в форме стерильных водных изотонических солевых растворов.

Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать в смеси с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например, стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например, пропиленгликоль и, при желании, приемлемое количество гидрохлорида лидокаина.

В форме для нанесения местно, например, кремов, лосьонов или паст, предназначенных для применения в дерматологии, активный компонент может быть смешан с обычными маслянистыми или эмульсионными наполнителями.

Твердые пероральные формы, например, таблетки и капсулы, могут содержать в смеси с активным соединением разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал и картофельный крахмал, смазки, например, двуокись кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли, связующие средства, например, крахмалы, гумиарабики, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, размельчители, например, крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты, натрийкрахмалгликолят, газообразующие смеси, красители, подслащающие вещества, смачивающие средства, например, лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты, а, в целом, неядовитые и фармакологически неактивные вещества, применяемые в фармацевтических составах. Указанные фармацевтические препараты могут быть приготовлены известными методами, например, смешиванием, гранулированием, таблетированием, нанесением сахарной оболочки или методами с нанесением пленочного покрытия.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в способе лечения вышеупомянутых болезненных состояний, состоящем как в отдельном, так и, по существу, одновременном введении препарата, содержащего соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтического препарата, содержащего другие фармацевтически активные средства. Таким образом, настоящим изобретением дается также продукт, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и второе активное средство, в виде комбинированного препарата для отдельного, одновременного или последовательного применения в лечении больного человека, инфицированного лентивирусом, в частности, инфицированного ВИЧ. Второе активное средство обычно представлено лекарственным средством, влияющим на патогенез ВИЧ-индуцированных заболеваний.

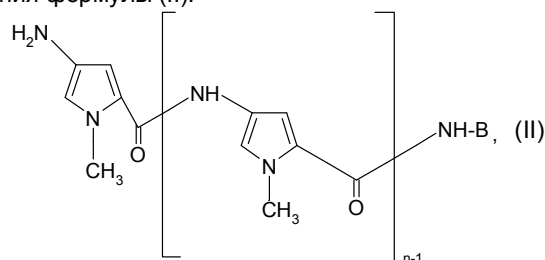
Например, соединения изобретения могут применяться с разнообразными активными средствами, в частности, средствами, влияющими на обратную транскриптазу, противомикробными и противоопухолевыми средствами или смесью одного или нескольких таких средств. Представляющие интерес лекарственные средства включают нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, например, невирапин, нуклеозидные производные, например, зидовудин и диданозин, ацикловир, рибавирин, ингибиторы протеазы, цитокины, например, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3 или ИЛ-4, факторы роста, интерфероны, например, альфа- или гамма-интерферон, противоопухолевые средства, например, доксорубин, доуномицин, эпирубицин, идарубин, этопозид, фторурацил, мельфалан, циклофосфамид, блеомицин, винбластин и метоцин, аскорбиновую кислоту, иммуномодулирующие средства, в частности, иммуностимуляторы, гамма-глобулин, иммунный глобулин и моноклональные антитела, антибиотики и противомикробные средства.

Обычные противомикробные средства могут включать пенициллин в сочетании с аминогликозидом (например, гентамицином, тобрамицином).

Могут быть использованы некоторые другие, хорошо известные, дополнительные средства, например, цефалоспорины.

Вводимые дозировки таких лекарственных средств будут меняться в зависимости от протекания болезни индивидуума. Режим дозирования, таким образом, должен учитывать конкретные обстоятельства состояния больного, его реакцию и сопутствующее лечение обычным для любого лечения образом, и может потребоваться корректировка дозирования в ответ на изменения состояния больного и/или в свете иных клинических условий.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены согласно WO 91/10649, например, реакцией соединения формулы (II):



где n и B принимают вышеуказанные значения, или его соли с соединением формулы (III):



где каждая из X групп, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет легко отходящую группу, и при желании превращением полученного соединения формулы (I) в его соль, и/или при желании получением свободного соединения формулы (I) из его соли.

Соль соединения формулы (II) может быть солью с неорганическими основаниями, например, солью, упомянутой выше в качестве фармацевтически приемлемых солей, применяемых по изобретению, из которых натриевые и калиевые соли - предпочтительны.

Предпочтительные примеры отходящих групп, представляющих X в его значениях, включают атомы галогена, в частности, хлора, а также другие легко замещаемые группы, например, имидазолил, триазолил, п-нитрофеноксигруппа, трихлорфенокси-группа или трихлорметоксигруппа. Реакция соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III) может быть проведена по аналогии с хорошо известными способами, например, в условиях, используемых в органической химии для реакций этого типа, например, реакции синтеза производных мочевины.

Если в соединении формулы (III) X - атом галогена, например, хлора, реакцию рекомендуют проводить при молярном отношении соединения формулы (II) или его соли к соединению формулы (III) от 1,1 до 1,4. Реакцию рекомендуют проводить в органических растворителях, например, диметилсульфоксиде, гексаметилфосфотриамиде, диметилацетамиде или, предпочтительно, диметилформамиде или их водных смесях, или в смесях вода-диоксан или вода-толуол в присутствии либо органического основания, например, триэтиламина или диизопропилэтиламина, либо неорганического основания, например, бикарбоната натрия или ацетата натрия. Температура реакции может меняться от -10°C до 50°C, и время реакции составляет 1-12 часов.

Соединения формулы (I), синтезированные вышеприведенным способом, могут быть очищены обычными методами, например, колоночной хроматографией на окиси алюминия или силикагеле и/или перекристаллизацией из органических растворителей, например, низших алифатических спиртов или диметилформамида.

Превращение соединения формулы (I) в его соль может быть осуществлено по аналогии с известными специалистами методами, также как и превращение соли соединения формулы (I) в свободное соединение и превращение соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.

Нижеследующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение.

Пример 1

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонил-имино)(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(3,5-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль

К раствору дигидрохлорида динатриевой соли 8-(амино-N-метил-4,2-пирролкарбонилимино)(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино)) (3,5-нафталиндисульфокислоты) (1256 мг, 2 ммоль) в воде (60 мл) и диоксане (20 мл) при перемешивании добавляют 1 н. NaOH (2 мл) и ацетата натрия (328 мг, 4 ммоль).

Смесь охлаждают в бане со льдом до -5°C, после чего по каплям в течение часа прибавляют раствор бис(трихлорметил)-карбоната (149 мг, 0,5 ммоль) в диоксане (15 мл) и перемешивают 2 часа при комнатной температуре. Растворители испаряют под вакуумом, и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем с применением в качестве элюента смеси хлористый метилен-метанол-вода (300:200:20) и получают 856 мг заглавного соединения.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 3,85 (6H, c), 6,83 (1H, д, J=1,8), 7,06 (1H, д, J=1,8), 7,26 (1H, д, J=1,8), 7,38 (1H, д, J=1,08), 7,5 (1H, д, J=7,8), 7,72 (1H, дд, J=1,7, J=8,9), 7,98 (1H, д, J=7,8), 8,25 (1H, ш. с.), 9,19 (1H, д, J=1,7), 9,91 (1H, ш. с.), 10,03 (1H, ш. с.).

УФ (H₂O) нм: λ_{max} (E_{1cm}^{1%}): 310 (431), 231 (1027).

ББА МС m/z: 1209 (M⁺+H), 640, 618, 614, 592.

По аналогичной методике могут быть получены следующие соединения:

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пирролкарбонилимино))бис(3,5-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 3,85 (3H, c), 3,9 (3H, c), 6,81 (1H, д, J=1,8), 6,9 (1H, д, J=1,8), 7,12 (1H, д, J=1,8), 7,32 (1H, д, J=1,8), 7,7 (1H, дд, J=1,6, J=8,6), 7,8 (1H, д, J=8,6), 8,11 (1H, д, J=1,6), 8,15 (1H, ш. с.), 8,58 (1H, д, J=1,7), 8,78 (1H, д, J=1,7), 10,05 (1H, ш. с.), 10,94 (1H, ш. с.).

ББА МС m/z: 1209 (M⁺+H), 1187 (M⁺-Na+H),

УФ (H₂O) нм: λ_{max} (E_{1cm}^{1%}): 321 (416), 231 (721),

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(3,6-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль

ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 3,85 (3H, c), 3,93 (3H, c), 6,81 (1H, д, J=1,8), 6,91 (1H, д, J=1,8), 7,08 (1H, д, J=1,8), 7,51 (1H, д, J=1,8), 7,68 (1H, дд, J=1,6, J=8,6), 7,78 (1H, д, J=8,6), 8,04 (1H, c), 8,12 (1H, ш. с.), 8,23 (1H, c), 8,89 (1H, c), 10,02 (1H, ш. с.), 10,98 (1H, ш. с.).

ББА МС m/z: 1209 (M⁺+H), 1187 (M⁺-Na+H).

УФ (H₂O) нм: λ_{max} (E_{1cm}^{1%}): 323,4 (540), 227,7 (732).

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,3,5-нафталинтрисульфокислота) гексанатриевая соль,

ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 3,85 (3H, c), 3,89 (3H, c), 6,78 (1H, д, J=1,8), 7,08 (1H, д, J=1,8), 7,22 (1H, д, J=1,8), 7,35 (1H, д, J=1,8), 8,25 (1H, д, J=1,9), 8,3 (1H, ш. с.), 8,36 (1H, ш. с.), 9 (1H, ш. с.), 9,07 (1H, д, J=1,6), 9,82 (1H, ш. с.), 10,2 (1H, ш. с.).

УФ (H₂O) нм: λ_{max} (E_{1cm}^{1%}): 320 (374), 254 (444).

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,3,6-нафталинтрисульфокислоты) гексанатриевая соль

ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,84 (3H, c), 3,88 (3H, c), 6,81 (1H, д, J=1,8), 7,07 (1H, д, J=1,8), 7,11 (1H, д, J=1,8), 7,42 (1H, д, J=1,8), 7,87 (1H, д, J=1,9), 7,87 (1H, д, J=1,9), 8,06 (1H, д, J=1,9), 8,12 (1H, ш. с.), 8,33 (1H, д, J=1,9), 8,54 (1H, д, J=1,9), 9,93 (1H, ш. с.), 12,19 (1H, ш. с.).

УФ (H₂O) нм: λ_{max} (E_{1cm}^{1%}): 320 (374), 254 (444).

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,3-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль

ИК (KBr) см⁻¹: 3450 (ш.), 1650, 1580, 1530, 1190, 1030

ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 3,84 (3H, c), 3,87 (3H, c), 6,8 (1H, д), 7,05 (1H, д), 7,18 (1H, д), 7,33 (1H, д), 7,86

(2H, м), 8 (1H, д), 8,16 (1H, ш. с.), 8,21 (1H, д), 8,95 (1H, ш. с.), 9,86 (1H, ш. с.), 10,21 (1H, ш. с.)

УФ (H₂O) нм: λ_{\max} ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$): 316,8 (371), 248, 95 (444).

ББА МС m/z: 1273 (M⁺+H), 1311 (M⁺+K).

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,4-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль

ЯМР (DMCO-d₆) δ : 3,85 (3H, с), 3,89 (3H, с), 6,81 (1H, д, J=1,7), 7,06 (1H, д, J=1,7), 7,22 (1H, д, J=1,7), 7,33 (1H, д, J=1,7), 7,38 (1H, дд, J=2, J=9,5), 7,92 (1H, ш. с.), 8,1 (1H, д, J=1,7), 8,32 (1H, д, J=2), 8,69 (1H, д, J=9,4), 9,88 (1H, ш. с.), 10,08 (1H, ш. с.).

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,4-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль

ЯМР (DMCO-d₆) δ : 3,85 (6H, с), 6,81 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,06 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,25 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,34 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,4+7,6 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,14 (1H, ш. с.), 8,25 (2H, с), 8,73 (1H, дд, J=13 Гц, J=8,3 Гц), 9,92 (1H, ш. с.), 10,07 (1H, ш. с.).

УФ (H₂O) нм: λ_{\max} ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$): 307 (435), 231 (932).

ББА МС m/z: 1209 (M⁺+1), 1231 (M⁺+Na), 1128 (M⁺-SO₃).

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,3,5-нафталинтрисульфокислоты) гексанатриевая соль

ИК (KBr) см⁻¹: 3440 (ш.), 1640, 1590, 1190, 1030.

ЯМР (DMCO-d₆) δ : 3,8 (3H, с), 3,83 (3H, с), 6,8 (1H, д), 7,06 (2H, м), 7,4 (1H, д), 7,88 (1H, д), 7,99 (1H, д), 8,02 (1H, ш. с.), 8,57 (1H, д), 9,33 (1H, д), 9,91 (1H, ш. с.), 12,29 (1H, ш. с.).

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

ББА МС m/z: 1411 (M⁺-H), 1389 (M⁻-Na).

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(5-нафталинсульфокислоты) динатриевая соль

ЯМР (DMCO-d₆) δ : 3,85 (6H, с), 6,84 (1H, д, J=1,8), 7,05 (1H, д, J=1,8), 7,25 (1H, д, J=1,8), 7,35 (1H, д, J=1,8), 7,46-7,56 (3H, м), 7,92-8 (2H, м), 8,15 (1H, ш. с.), 8,87 (1H, м), 9,89 (1H, ш. с.), 10,03 (1H, ш. с.).

УФ (H₂O) нм: λ_{\max} ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$): 310 (531), 227 (1043).

ББА МС m/z: 1005 (M⁺+H), 1027 (M⁺+Ne), 512.

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-2,4-пиррол-карбонилимино-(N-метил-2,4-пиррол)карбонил-имино))бис(1,3-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль

ЯМР (DMCO-d₆) δ : 3,84 (3H, с), 3,86 (3H, с), 6,81 (1H, д, J=1,8), 7,08 (2H, ш. с.), 7,41 (1H, д, J=1,8), 7,5 (1H, т, J=7), 7,78 (1H, д, J=7), 8,02 (1H, д, J=7), 8,11 (2H, м), 8,53 (1H, д, J=2,02), 9,93 (1H, ш. с.), 12,21 (1H, ш. с.).

УФ (H₂O) нм: λ_{\max} ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$): 309,05 (403), 229,65 (735).

ББА МС m/z: 1209 (M⁺+H), 1231 (M⁺+Na), 1187 (M⁺-Na+H), 1129, 640, 618, 614, 592.

2,2'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-

имино))бис(1,5-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль

ЯМР (DMCO-d₆) δ : 3,85 (3H, с), 3,91 (3H, с), 6,9 (1H, д, J=1,8), 6,98 (1H, д, J=1,8), 7,09 (1H, д, J=1,8), 7,35 (1H, дд, J=7, J=8,8), 7,47 (1H, д, J=1,8), 7,9 (1H, д, J=7), 9,15 (1H, ш. с.), 8,67-8,82 (2H, дд, J=9,6), 8,99 (1H, д, J=8,8), 9,98 (1H, ш. с.), 12,64 (1H, ш. с.).

ББА МС m/z: 1207 (M-H₃), 1185 (M-23), 1105 (M-SO₃Na).

УФ (H₂O) нм: λ_{\max} ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) 522.

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,5-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль

ИК (KBr) см⁻¹: 3440 (ш.), 1660, 1640, 1585, 1180, 1030.

ЯМР (DMCO-d₆) δ : 3,84 (3H, с), 3,85 (3H, с), 6,8 1 (1H, д), 7,07 (2H, м), 7,41 (2H, м), 7,92 (2H, дд), 8,12 (1H, с), 8,27 (1H, дд), 9,07 (1H, дд), 9,9 (1H, ш. с.), 12,27 (1H, ш. с.).

УФ (H₂O) нм: λ_{\max} ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$): 316 (331), 229 (478).

ББА МС m/z: 1209 (M⁺+1), 1231 (M⁺+23), 1128 (M-80).

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(3-нафталинсульфокислоты) динатриевая соль

ИК (KBr) см⁻¹: 3430 (ш.), 1640, 1585, 1200, 1030.

ЯМР (DMCO-d₆) δ : 3,84 (6H, с), 6,86 (1H, д), 7,05 (1H, д), 7,24 (1H, д), 7,35 (1H, д), 7,54 (2H, м), 7,7 (1H, дд), 7,9 (2H, м), 8,15 (1H, д), 8,15 (1H, д), 8,95 (1H, ш. с.), 9,94 (1H, ш. с.), 10,03 (1H, ш. с.).

УФ (H₂O) нм: λ_{\max} ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$): 304 (366), 226 (1002).

ББА МС m/z: 1005 (M⁺+H), 1027 (M⁺+2Na).

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1-нафталинсульфокислоты) динатриевая соль

ЯМР (DMCO-d₆) δ : 3,84 (3H, с), 3,85 (3H, с), 6,82 (1H, д, J=1,8), 7,06 (1H, д, J=1,8), 7,09 (1H, д, J=1,8), 7,39-7,54 (3H, м), 7,74 (1H, дд, J=1,3, J=0,3, J=8,2), 7,93-8,02 (2H, м), 8,13 (1H, ш. с.), 8,26 (1H, дд, J=1,5, J=7,3), 9,93 (1H, ш. с.), 12,2 (1H, ш. с.).

ББА МС m/z: 1005 (M⁺+H), 1027 (M⁺+Na).

УФ (H₂O) нм: λ_{\max} ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$): 312 (490), 224 (831).

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,6-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,6-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,5-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,5-нафталиндисульфокислоты) тетра-натриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-

имино))бис(2,3-нафталиндисульфоокислоты) тетра-натриевая соль,

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,6-нафталиндисульфоокислоты) тетра-натриевая соль,

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,6-нафталиндисульфоокислоты) тетра-натриевая соль,

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,5-нафталиндисульфоокислоты) тетра-натриевая соль,

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(3,6-нафталиндисульфоокислоты) тетра-натриевая соль,

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,3,5-нафталинтрисульфоокислоты) гексанатриевая соль,

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,4,6-нафталинтрисульфоокислоты) гексанатриевая соль,

8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,4,6-нафталинтрисульфоокислоты) гексанатриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1-нафталинсульфоокислоты) динатриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2-нафталинсульфоокислоты) динатриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(3-нафталинсульфоокислоты) динатриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(4-нафталинсульфоокислоты) динатриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,4,6-нафталинтрисульфоокислоты) гексанатриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(1,3,6-нафталинтрисульфоокислоты) гексанатриевая соль,

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,4,6-нафталинтрисульфоокислоты) гексанатриевая соль и

7,7'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонилимино-(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(2,3,5-нафталинтрисульфоокислоты) гексанатриевая соль.

Пример 2

8,8'-(Карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пиррол-карбонил-имино(N-метил-4,2-пиррол)карбонил-имино))бис(3,5-нафталиндисульфоокислота)

Раствор тетранатриевой соли 8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пирролкарбонилимино(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3,5-нафталинсульфоокислоты) (400 мг) в воде (10 мл) хроматографируют на колонке с Амберлитом 1R-120(H) (20 мл) с применением воды в качестве элюента.

Испарением раствора в вакууме досуха получают 0,3 г требуемого соединения.

Пример 3

Внутримышечные инъекции, 40 мг/мл

Инъектируемый фармацевтический препарат может быть приготовлен растворением 40 г тетранатриевой соли 8,8'-(карбонилбис(имино-N-метил-4,2-пирролкарбонилимино(N-метил-4,2-пиррол)карбонилимино))бис(3,5-нафталиндисульфоокислоты) в воде для инъекций (1000 мл) и запаиванием в ампулы на 1-10 мл.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
