



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5084/85

(51) Int.Cl.6

A 61 K 38/05

(22) Indleveringsdag: 04 nov 1985

(41) Alm. tilgængelig: 07 maj 1986

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 30 jun 1997

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 nov 1984 JP 233567/84

(73) Patenthaver: *Mitsubishi Chemical Corporation; 5-2, Marunouchi 2-chome; Chiyoda-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Yoshikuni *Tamao; JP, Ryoji *Kikumoto; JP

(74) Fuldmægtig: Plougmann, Vingtoft & Partners A/S

(54) Fibrinolysefremmende kombinationspræparater, samt anvendelse af argininderivater til fremstilling af fibrinolysefremmende præparater

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 5505/76 (DK 154289 B)

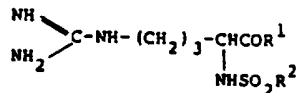
EP off.g.skrift nr. 8746

US pat. nr. 3919414

(57) Sammendrag:

5084-85

Et fibrinolysefremmende middel omfatter som aktiv bestanddel et N²-arylsulfonyl-L-argininamid med den almene formel I



hvor R¹ betegner en gruppe med den almene formel



hvor R³ betegner alkyl med 3-5 carbonatomer eller alkoxyalkyl med i alt 2-4 carbonatomer, og R⁴ betegner alkyl med 1-3 carbonatomer, og R² betegner en gruppe med den almene formel

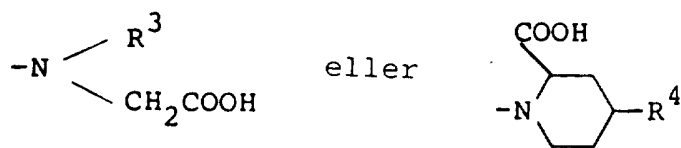


fortsættes

5084-85

hvor R^5 og R^6 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, methyl eller methoxy med det forbehold, at de ikke samtidigt kan betegne hydrogen, og R^7 betegner alkyl med 1-3 carbonatomer, eller et salt deraf.

Midlet anvendes i kombination med en plasminogenaktivator.



hvor R^3 betegner alkyl med 3-5 carbonatomer eller alkoxyalkyl med i alt 2-4 carbonatomer, og R^4 betegner alkyl med 1-3 carbonatomer, og

5 R^2 betegner en gruppe med den almene formel



hvor R^5 og R^6 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, methyl eller methoxy, men ikke samtidigt kan betegne hydrogen, og R^7 betegner alkyl med 1-3 carbonatomer, eller et salt deraf, og

10

2) en plasminogenaktivator,

hvori forbindelsen med formlen I og plasminogenaktivatoren kan administreres samtidigt, eller alternativt kan administreres successivt i en hvilken som helst rækkefølge.

15

Opfindelsen angår endvidere anvendelse af forbindelsen med formlen I eller et salt deraf og af en plasminogenaktivator til fremstilling af et fibrinolysefremmende præparat. Endelig angår opfindelsen anvendelse af forbindelsen med formlen I eller et salt deraf til fremstilling af et præparat til

20

forøgelse af fibrinolyse, der er induceret af en plasminogenaktivator.

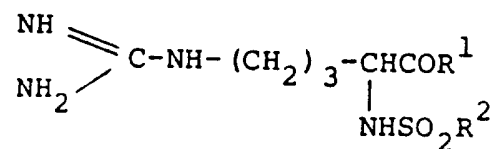
Fra dansk patent nr. 154289 og europæisk patent nr. 8764 kendes forbindelser med formlen I, men der omtales udelukkende forbindelsernes koagulationstidsforlængende virkning.

Således nævnes der intet om nogen indvirkning af forbindelserne på fibrinolyse.

I US-patent 3919414 beskrives den thrombolytiske virkning af visse guanidinalkylforbindelser sammen med urokinase, men 5 denne kombinerede thrombolytiske virkning er væsentligt svagere (ca. 100 gange) end den synergistiske thrombolytiske virkning, der opnås ved anvendelsen af kombinationspræparaterne ifølge den foreliggende opfindelse, jf. eksempel 2.

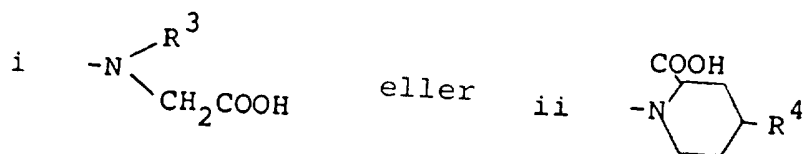
Opfindelsen beskrives nærmere nedenfor.

10 De ifølge opfindelsen anvendte N²-arylsulfonyl-L-argininamider har nedenstående almene formel I



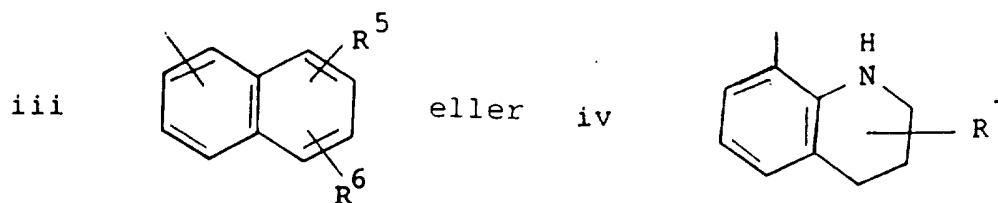
I den almene formel I betegner R¹ en gruppe med den almene formel i eller ii

15



Gruppen R³ er alkyl med 3-5 carbonatomer eller alkoxyalkyl med 2-4 carbonatomer i alt. Butyl er en særlig foretrukken alkylgruppe. Alkoxyalkyl omfatter methoxyethyl, ethoxyethyl og ethoxymethyl, idet methoxyethyl især foretrækkes. Gruppen 20 R⁴ er alkyl med 1-3 carbonatomer. Især foretrækkes methyl eller ethyl.

I den almene formel I betegner R² en gruppe med den almene formel iii eller iv



Stillingen af bindingen mellem naphthylgruppen i den almene formel iii og sulfonylgruppen i den almene formel i er ikke begrænset. Grupperne R^5 og R^6 betegner uafhængigt af hinanden hydrogen, methyl eller methoxy; de kan imidlertid ikke samtidigt betegne hydrogen. Gruppen R^7 er alkyl med 1-3 carbonatomer; methyl og ethyl foretrækkes især.

Når R^1 i den almene formel I betegner gruppen ii, foretrækkes især den optisk aktive (2R,4R)-4-alkyl-2-carboxypiperidino-gruppe.

Eksempler på argininderivater med formlen I, som med fordel kan anvendes ifølge opfindelsen, omfatter:

- 1- [N^2 - (3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl) -L-arginyl] -4-methyl-2-piperidincarboxylsyre,
- 15 1- [N^2 - (3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl) -L-arginyl] -4-ethyl-2-piperidincarboxylsyre,
- 1- [N^2 - (3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl) -L-arginyl] -4-methyl-2-piperidincarboxylsyre,
- 20 1- [N^2 - (3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl) -L-arginyl] -4-ethyl-2-piperidincarboxylsyre,
- 1- [N^2 - (6,7-dimethoxy-2-naphthylsulfonyl) -L-arginyl] -4-methyl-2-piperidincarboxylsyre,
- 1- [N^2 - (6,7-dimethyl-2-naphthylsulfonyl) -L-arginyl] -4-methyl-2-piperidincarboxylsyre,
- 25 1- [N^2 - (7-methoxynaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -4-methyl-2-piperidincarboxylsyre,
- 1- [N^2 - (7-methylnaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -4-methyl-2-piperidincarboxylsyre,

- 1- [N²- (6,7-dimethoxynaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -4-ethyl-2-piperidincarboxylsyre,
 1- [N²- (7-methylnaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -4-isopropyl-2-piperidincarboxylsyre og
 5 1- [N²- (4,6-dimethoxynaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.

Tilsvarende optiske isomerer af ovennævnte argininderivater, fx (2R,4R)-4-alkyl-2-piperidincarboxylsyrederivater, kan også anvendes ifølge opfindelsen.

- 10 Eksempler på argininderivater af glycintypen inden for rammerne af den almene formel I, hvor R¹ betegner gruppen i, omfatter:

- [N²- (6,7-dimethoxynaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -N-(2-methoxyethyl)glycin,
 15 [N²- (6,7-dimethylnaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -N-(2-methoxyethyl)glycin og
 [N²- (7-methoxynaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -N-butylglycin.

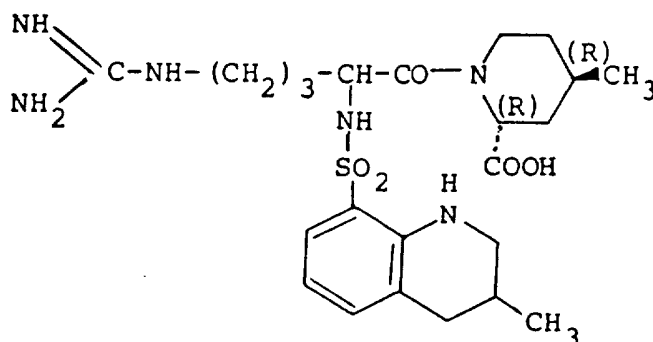
- Salte af ovennævnte argininderivater kan også anvendes i det
 20 fibrinolysefremmende præparat ifølge den foreliggende opfindelse. De syrer, som kan anvendes til dannelse af sådanne salte, omfatter saltsyre, brombrintesyre, iodbrintesyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, citronsyre, maleinsyre, ravsyre, mælkesyre, vinsyre, gluconsyre,
 25 benzoesyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre og andre syrer. De baser, som kan anvendes ifølge opfindelsen, kan være natriumhydroxid, kaliumhydroxid, ammoniumhydroxid, triethylamin, procain, dibenzylamin, 1-ephenamin, N,N'-dibenzylethylen-diamin, N-ethylpiperidin eller lignende.
 30

Argininderivaterne med den almene formel I er kendte, og deres fremstilling er detaljeret beskrevet i japansk offentliggørelsesskrift (Kokai) nr. 97934/77 og europæisk offent-

liggørelsesskrift nr. 8746, offentliggjort den 19. marts 1980.

Det er påvist, at forbindelserne med den almene formel I kan undertrykke thrombins aktivitet og derved inhibere dannelsen af fibrin og aggregationen af blodplader, og at de kan inhibere dannelsen af thromber i forskellige dyremodeller.

Fx undersøges nu de kliniske virkninger på forskellige thromber af (2R,4R)-1-[N²-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolin-sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre med den almene formel Ia



Ia

De ovenfor beskrevne argininderivater benyttes ved fibrinolyser under anvendelse af en plasminogenaktivator som nævnt nedenfor. Argininderivatet og plasminogenaktivatoren kan administreres samtidigt eller alternativt successivt i en hvilken som helst rækkefølge med et passende interval, sædvanligvis op til flere timer.

Den plasminogenaktivator, der anvendes i det fibrinolysefremmende præparat ifølge den foreliggende opfindelse, er et stof, som aktiverer plasminogen og omdanner det til plasmin. Eksempler herpå er enkelt- eller dobbeltkædet vævsplasminogenaktivator (t-PA), urokinase (UK) med stor eller lille molekylvægt, prourokinase, streptokinase (SK) og andre.

Det fibrinolysefremmende præparat kan anvendes inden for et bredt mængdeområde afhængigt af typen af den anvendte plasminogenaktivator og af andre faktorer; hvis der fx

anvendes t-PA i kombination med argininderivatet med den almene formel I til kontinuerlige intravenøse injektioner, er vægtforholdet mellem t-PA og argininderivatet sædvanligvis i området fra 1:0,1 til 1:100.

- 5 Det fibrinolysefremmende præparat ifølge opfindelsen kan anvendes alene eller i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer, hvoraf mængden kan bestemmes afhængigt af administrationsvejen, administrationssystemet og andre.

10 Dosismængden kan afhænge af alderen, legemsvægten, symptomtilstanden og lignende hos den patient, som skal behandles. Det fibrinolysefremmende præparat administreres fortrinsvis parenteralt.

15 Dosismængden af den ene aktive bestanddel i det fibrinolysefremmende præparat ifølge opfindelsen, N²-arylsulfonyl-L-argininamid eller et salt deraf, ligger generelt i området 0,01-100 mg/kg daglig, fortrinsvis 0,1-10 mg/kg daglig, ved parenteral administration og 1-200 mg/kg daglig, fortrinsvis 5-20 mg/kg daglig, ved oral administration.

20 Til parenteral administration anvendes præparatet i en hvilken som helst steriliseret flydende form såsom en opløsning eller suspension. Til rektal eller oral administration kan det anvendes i form af tabletter, kapsler, pulver, granuler, væske, eliksir eller lignende. En sådan enhedsdosisform kan omfatte en farmaceutisk acceptabel, ikke-toxisk, fast eller
25 flydende bærer.

Når præparatet administreres parenteralt, fx injiceres intramuskulært, intravenøst eller subcutant, anvendes der en steril opløsning, hvortil der er sat et opløst produkt såsom natriumchlorid, glucose og lignende for at gøre det isototisk.
30

Opløsningsmidler, der er egnede til injektion, omfatter sterilt vand, fysiologisk saltopløsning, glucose, væsker og

elektrolytopløsninger til intravenøs injektion og andre. Disse injicerbare opløsninger omfatter generelt 0,005-10 vægtprocent, fortrinsvis 0,01-5 vægtprocent, af en aktiv bestanddel.

- 5 De ovennævnte argininderivater forbedrer signifikant fibrinoly-
lysen af plasmaklumper ved hjælp af en plasminogenaktivator,
og denne forbedring kan opnås selv ved en lav koncentration,
medens virkningerne afhænger af koncentrationen. Argininderi-
vatet kan således opløse plasmaklumperne på kort tid, og den
10 anvendte mængde aktivator kan reduceres.

EKSEMPLER

Følgende eksempler tjener til belysning af de fibrinolyse-
fremmende præparater ifølge opfindelsen.

- Argininderivatet med den ovenfor viste almene formel Ia blev
15 fremstillet ifølge eksempel 2 i europæisk offentliggørelses-
skrift nr. 8746. Den akutte toxicitet, LD₅₀, af argininderi-
vatet var 211 mg/kg, når det blev administreret intravenøst
til hanmus med en vægt på 20 g.

- Argininderivatet, i det følgende betegnet "forbindelsen med
20 den almene formel Ia", blev anvendt i nedenstående eksempler
1 og 2.

EKSEMPEL 1

- 1 volumendel 3,8%'s natriumcitratopløsning blev sat til 9
volumendele veneblod fra en sund person og centrifugeret ved
25 3000 omdrejninger/minut i 15 minutter for at isolere plasma-
et.

0,6 ml af plasmaet blev anbragt i en spektrofotometrisk
mikrocelle med en banelængde på 10 mm og en banebredde på

2 mm. Efter tilsætning af 0,015 ml fysiologisk saltopløsning indeholdende forbindelsen med den almene formel Ia i forskellige koncentrationer blev cellen opbevaret i celleholderen på et spektrofotometer, Hitachi® 220 A, som blev holdt
5 ved 37°C og inkuberet i 5 minutter. Til cellen blev der sat 0,025 ml af en opløsning af 8,0 µg/ml t-PA (vævsplasminogen-aktivator) eller 3000 internationale enheder pr. ml UK med stor molekylvægt, urokinase fremstillet af The Green Cross Corporation, og 0,06 ml 0,25 M CaCl₂-opløsning. Ændringer i
10 absorbansen ved 608 nm blev optegnet ved 37°C for hvert minut. På denne måde blev koagulationen og fibrinolysen af plasmaet målt i forhold til tidsforbruget.

Resultaterne af et typisk forsøg er vist på tegningen. På tegningen repræsenterer ordinaten forskellen i absorbans (ΔA)
15 ved 608 nm, og abscissen repræsenterer tiden i minutter. Det fremgår af figuren, at absorbansen steg, efterhånden som koagulationen skred frem, og faldt, efterhånden som fibrinet blev opløst.

Virkningerne af forbindelsen med den almene formel Ia på
20 opløsningstiden og koagulationstiden blev målt på plasma fra fem sunde personer. Resultaterne for fibrinolyse med UK er vist i tabel 1 og resultaterne for t-PA i tabel 2. Værdierne i tabellerne er udtrykt som gennemsnit \pm standardafvigelse.

Koagulationstiden defineres som et tidsrum fra tidspunkt 0,
25 hvor CaCl₂-opløsning tilsættes, og til et koagulationsinitieringstidspunkt, hvor absorbansen er steget til en værdi, som er 0,025 gange større end værdien ved tidspunkt 0, dvs. ΔA er 0,025. Opløsningstiden defineres som et tidsrum fra koagulationsinitieringstidspunktet til et fibrinolyseafslutningstidspunkt, hvor absorbansen er faldet til en værdi på
30 10% af den maksimale værdi.

Det fremgår af tabellerne, at opløsningstiden ved tilsætning af 0,1 µM eller 0,3 µM af forbindelsen med den almene formel Ia blev signifikant reduceret, både ved fibrinolyse med UK og

t-PA, sammenlignet med ingen tilsætning af forbindelsen. Koagulationstiden var 1,5-3 gange så lang som den, der blev observeret uden tilsætning af forbindelsen.

Tabel 1

5 Fremmende virkning af forbindelsen med den almene formel Ia på fibrinolyse af plasma-aggregation forårsaget af UK; 0,6 ml plasma i det samlede volumen (0,7 ml)

10	Forbin- delse	Koncen- tration (μM)	Antal forsøg	Opløsningstid (minutter)	Koagulationstid (minutter)
	Ingen (kontrol)	-	5	44,3 \pm 5,2	5,5 \pm 0,8
15	Forbindel- se Ia	0,1	5	28,2 \pm 5,2	8,8 \pm 1,1*
		0,3	5	24,6 \pm 4,3*	10,2 \pm 1,4*

*) $P < 0,05$ (t-test blev udført for at sammenligne med kontrollen).

Tabel 2

20 Fremmende virkning af forbindelsen med den almene formel Ia på fibrinolyse af plasma-aggregation forårsaget af t-PA; 0,6 ml plasma i det samlede volumen (0,7 ml)

25	Forbin- delse	Koncen- tration (μM)	Antal forsøg	Opløsningstid (minutter)	Koagulationstid (minutter)
	Ingen (kontrol)	-	5	44,1 \pm 2,4	5,7 \pm 0,8
30	Forbindel- se Ia	0,1	5	33,0 \pm 2,0**	10,6 \pm 2,0
		0,3	5	32,0 \pm 2,8*	13,8 \pm 2,8*

***) $P < 0,01$; *) $P < 0,05$ (t-test blev udført for at sammenligne med kontrollen).

EKSEMPEL 2

35 Fremgangsmåden ifølge eksempel 1 blev gentaget med undtagelse af, at der blev anvendt en mindre mængde plasma. På samme måde som beskrevet i eksempel 1 blev der således indsamlet

0,15 ml plasma, hvortil der blev sat 0,1 ml fysiologisk saltopløsning indeholdende forbindelsen med den almene formel Ia i forskellige koncentrationer, det samlede volumen blev indstillet til 0,375 ml, den resulterende blanding blev
5 inkuberet ved 37°C i 5 minutter, der blev tilsat 0,025 ml af en opløsning af 1,6 µg/ml t-PA eller 500 internationale enheder pr. ml UK med stor molekylvægt og 0,3 ml 0,025 M CaCl₂-opløsning, og koagulationen og fibrinolysen af plasmaet blev målt med tidsforløbet for at bestemme koagulationstiden
10 og opløsningstiden. Resultaterne for fem sunde personer er vist i tabel 3 med hensyn til fibrinolyse med UK og i tabel 4 for t-PA.

Fibrinolysen blev fremmet ved tilsætning af forbindelsen med den almene formel Ia selv i en mængde på så lidt som 0,01 µM,
15 og den fibrinolysefremmende aktivitet steg afhængigt af koncentrationen. Ved 0,3 µM af forbindelsen med den almene formel Ia faldt opløsningstiden til ca. 1/4 af tiden uden tilsætning under fibrinolysen af UK og til ca. 1/3 ved t-PA.

Koagulationstiden blev en smule længere ved den anvendte
20 minimumskoncentration (0,01 µM) af forbindelsen med den almene formel Ia og blev forlænget 2-3 gange ved den anvendte maksimumskoncentration (0,3 µM), både med UK og med t-PA.

Tabel 3

Fremmede virkning af forbindelsen med den almene formel Ia på fibrinolyse af plasma-aggregation forårsaget af UK; 0,15 ml plasma i det samlede volumen (0,7 ml)

Forbindelse	Koncentration (μM)	Antal forsøg	Opløsningstid (minutter)	Koagulationstid (minutter)
Ingen (kontrol)	-	5	80,3 \pm 14,7	4,0 \pm 0,4
Forbindelse Ia	0,01	5	63,8 \pm 11,8	4,9 \pm 0,6
	0,03	5	35,9 \pm 5,7*	5,5 \pm 0,4*
	0,1	5	23,4 \pm 2,2**	7,4 \pm 0,8**
	0,3	5	22,5 \pm 1,3**	9,9 \pm 0,8***

***) $P < 0,001$; **) $P < 0,01$; *) $P < 0,05$ (t-test blev udført for at sammenligne med kontrollen).

Tabel 4

Fremmede virkning af forbindelsen med den almene formel Ia på fibrinolyse af plasma-aggregation forårsaget af t-PA; 0,15 ml plasma i det samlede volumen (0,7 ml)

Forbindelse	Koncentration (μM)	Antal forsøg	Opløsningstid (minutter)	Koagulationstid (minutter)
Ingen (kontrol)	-	5	78,4 \pm 10,8	3,8 \pm 0,2
Forbindelse Ia	0,01	5	64,1 \pm 10,2	4,5 \pm 0,2*
	0,03	5	51,6 \pm 7,7	5,0 \pm 0,2**
	0,1	5	34,5 \pm 5,2**	6,7 \pm 0,3***
	0,3	5	26,6 \pm 2,4**	9,0 \pm 0,3***

***) $P < 0,001$; **) $P < 0,01$; *) $P < 0,05$ (t-test blev udført for at sammenligne med kontrollen).

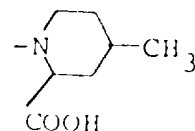
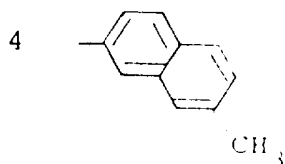
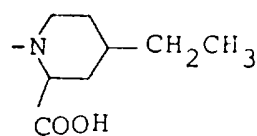
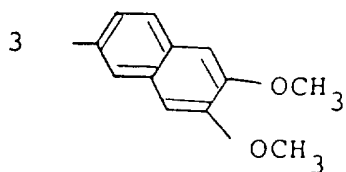
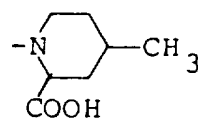
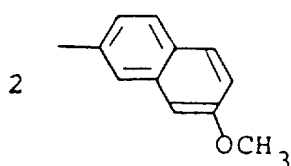
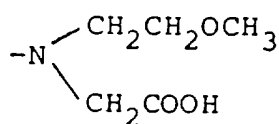
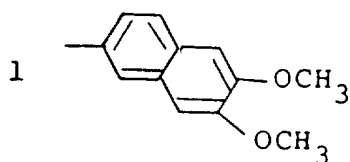
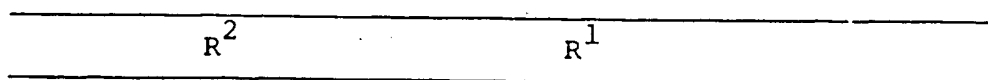
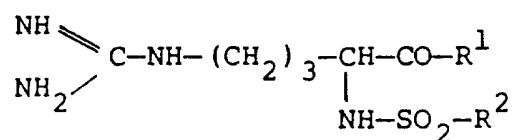
Til sammenligning blev forbindelsen guanidylethan-2-sulfat (kendt fra Eksempel 1 i US-patent 3919414) underkastet samme fremgangsmåde som den i tabel 4 angivne. Anvendelsen af denne forbindelse gav imidlertid ikke anledning til nogen væsentlig ændring af opløsningstiden ved en koncentration på 0,1 μM , og selv ved en koncentration på 10 μM udvistest en ringere fibri-

nolytisk aktivitet i sammenligning med anvendelsen af 0,1 μM af forbindelsen med formelen Ia.

EKSEMPEL 3

Aktiviteten af argininderivater med den nedenfor viste thrombin-inhiberende virkning og strukturelle formel på fibrinolyse med t-PA blev bedømt på samme måde som beskrevet i eksempel 2. Resultaterne er vist i tabel 5. Det fremgår af tabel 5, at opløsningstiden blev reduceret til 1/2-1/3 ved 0,3 μM af hvert derivat.

10 Argininderivaternes strukturelle formel:



Tabel 5

Fremmende virkning af argininderivater på fibrinolyse af plasma-aggregation forårsaget af t-PA 0,15 ml plasma i det samlede volumen (0,7 ml)

	Forbin- delse	Koncen- tration (μM)	Opløsningstid (minutter)	Koagulationstid (minutter)
5	Ingen (kontrol)	-	95,7	2,9
10	1	0,3	55,4	3,2
	2	0,3	36,4	4,1
	3	0,3	53,4	3,2
	4	0,3	50,5	3,1

15 EKSEMPEL 4

Carotidarterien på en kanin blev blotlagt fra det omgivende væv under anæstesi ved hjælp af pentobarbital. Den blotlagte arterie blev omgivet af absorberende bomuld gennemvædet med iseddike og lodes henstå i 3 timer for at danne thromber på grund af den beskadigelse, der blev forårsaget på endotelet. Den således dannede thrombe blev testet for opløsning.

Umiddelbart efter fjernelse af bomulden blev fysiologisk saltopløsning, hvori det stof, der skulle testes, var opløst, injiceret via femoralvenen. Infusionen fortsattes i 2 timer. Efter infusionen blev det arteriesegment, hvori thromben var blevet dannet, skåret ud, og thrombemassen blev fjernet under mikroskop. Thromben blev opløst i base, og proteinet blev målt kvantitativt ved phenolmetoden.

Resultaterne i tabel 6 viser, at administration af t-PA (0,48 mg/kg) eller forbindelsen med den almene formel Ia (1,2 mg/kg) alene ikke gav nogen thrombolytisk virkning, hvorimod administration af både t-PA (0,48 mg/kg) og forbindelsen med den almene formel Ia (1,2 mg/kg) forårsagede opløsning af ca.

90% af thromben. Den thrombolytiske virkning var større end ved administration af 0,96 mg/kg t-PA alene.

Tabel 6

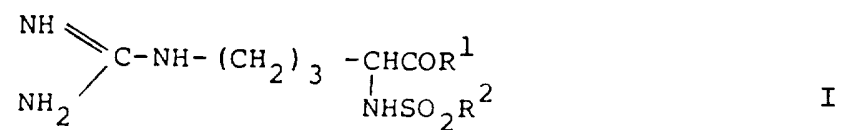
5 Fremmende virkning af forbindelsen med den almene formel Ia ved *in vivo* thrombolyse med t-PA

Administreret materiale	Antal forsøg	Thrombe-protein (mg)
10 Fysiologisk saltopløsning (kontrol)	5	1,97 ± 0,38
t-PA, 0,48 mg/kg	4	2,45 ± 0,81
t-PA, 0,96 mg/kg	4	0,40 ± 0,16
Forbindelse Ia, 1,2 mg/kg	4	2,03 ± 0,55
15 t-PA, 0,48 mg/kg + forbindelse Ia, 1,2 mg/kg	4	0,19 ± 0,05

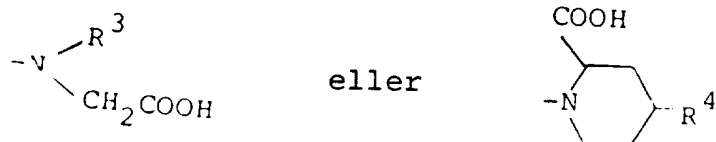
PATENTKRAV

1. Fibrinolysefremmende kombinationspræparat,
k e n d e t e g n e t ved, at det som aktive bestanddele
20 indeholder

1) et N²-arylsulfonyl-L-argininamid med den almene formel I



hvor R¹ betegner en gruppe med den almene formel



hvor R^3 betegner alkyl med 3-5 carbonatomer eller alkoxyalkyl med i alt 2-4 carbonatomer, og R^4 betegner alkyl med 1-3 carbonatomer, og R^2 betegner en gruppe med den almene formel

5



hvor R^5 og R^6 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, methyl eller methoxy med det forbehold, at de ikke samtidigt kan betegne hydrogen, og R^7 betegner alkyl med 1-3 carbonatomer, eller et salt deraf; og

10 2) en plasminogenaktivator,
hvori forbindelsen med formlen I og plasminogenaktivatoren kan administreres samtidigt, eller alternativt kan administreres successivt i en hvilken som helst rækkefølge.

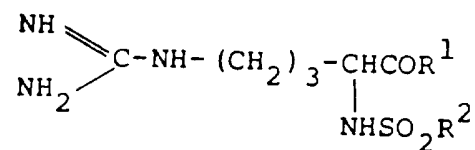
2. Kombinationspræparat ifølge krav 1,
15 k e n d e t e g n e t ved, at gruppen R^3 er butyl eller methoxyethyl.

3. Kombinationspræparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at gruppen R^4 er methyl eller ethyl.

20 4. Kombinationspræparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at gruppen R^7 er methyl eller ethyl.

5. Kombinationspræparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at gruppen R^1 er en (2R,4R)-4-
25 alkyl-2-carboxypiperidinogruppe.

6. Kombinationspræparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I er
1- [N²- (3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl) -L-
arginyl] -4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.
- 5 7. Kombinationspræparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I er
[N²- (6,7-dimethoxynaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -N- (2-
methoxyethyl)glycin.
8. Kombinationspræparat ifølge krav 1,
10 k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I er
1- [N²- (7-methoxynaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -4-methyl-2-
piperidincarboxylsyre.
9. Kombinationspræparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I er
15 1- [N²- (6,7-dimethoxynaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -4-
ethyl-2-piperidincarboxylsyre.
10. Kombinationspræparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I er
1- [N²- (7-methylnaphthalen-2-sulfonyl) -L-arginyl] -4-methyl-2-
20 piperidincarboxylsyre.
11. Anvendelse af en forbindelse med formlen I:



I

- hvor R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ har de i krav 1 anførte
betydninger, eller af et salt deraf og af en plasminogenakti-
25 vator til fremstilling af et fibrinolysefremmende præparat.

14. Anvendelse ifølge krav 12,
k e n d e t e g n e t ved, at gruppen R^4 er methyl eller ethyl.
15. Anvendelse ifølge krav 12,
5 k e n d e t e g n e t ved, at gruppen R^7 er methyl eller ethyl.
16. Anvendelse ifølge krav 12,
k e n d e t e g n e t ved, at gruppen R^1 er en (2R,4R)-4-alkyl-2-carboxypiperidinogruppe.
- 10 17. Anvendelse ifølge krav 12,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I er 1-[N^2 -(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.
- 15 18. Anvendelse ifølge krav 12,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I er [N^2 -(6,7-dimethoxynaphthalen-2-sulfonyl)-L-arginyl]-N-(2-methoxyethyl)glycin.
- 20 19. Anvendelse ifølge krav 12,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I er 1-[N^2 -(7-methoxynaphthalen-2-sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.
- 25 20. Anvendelse ifølge krav 12,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I er 1-[N^2 -(6,7-dimethoxynaphthalen-2-sulfonyl)-L-arginyl]-4-ethyl-2-piperidincarboxylsyre.
21. Anvendelse ifølge krav 12,
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I er 1-[N^2 -(7-methylnaphthalen-2-sulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylsyre.

- 1: Kontrol
- 2: Forbindelse (Ia), 0,3µM

