

3177/94

59.756/DE

71400

500 A

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Bejelentés szám: (I)

Áttétképződést gátló szerekként használható biológiailag
aktív ureidoszármazékok

FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1994. 01. 31.

Elsőbbsége: 1993. 03. 05. (9304589.6),

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/00268

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/20095

A találmány tárgya az /I/ általános képletű vegyületek
- ahol

m és n azonos vagy különböző és értékük 1, 2 vagy
3; és az

R szubsztituensek azonosak vagy különbözők és
jelentésük 1-3 szulfonsavcsoporttal helyette-
sített naftilcsoport -,

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik felhasználása daga-
natos áttétek szóródásának megelőzésére és/vagy megakadályo-
zására alkalmas gyógyszerkészítmények előállításához.

01
C

3177/94

583

59.756/DE

S.B.C. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabványügyi Iroda
H-1061 Budapest, Dózsa Gy. u. 10.
Telefon: 153-3723, Fax: 153-3664

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Áttétképződést gátló szereként használható biológiailag
aktív ureidoszármazékok

FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

Feltalálók: MONGELLI, Nicola, MILÁNÓ,
BIASOLI, Giovanni, GAVIRATE (Varese),
MARIANI, Mariangela, DESIO (Milánó),
SOLA, Francesco, SEREGNO (Milánó),
OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1994. 01. 31.

Elsőbbsége: 1993. 03. 05. (9304589.6),

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/00268

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/20095

A találmány szubsztituált pirrolok ureidoszármazékainak áttétképződést gátló szerekként történő alkalmazására vonatkozik.

Mint ismeretes, a rák rosszindulatuságát főként az áttétek okozzák. Minthogy a terápia általában nem tudja elpusztítani a szekunder tumorokat, szabályozhatatlan növekedésük a betegek halálához vezet. Csak nagyon kevés beteg hal meg a primer tumorból közvetlenül eredő szövődményektől. Ezért a gyógyászatban szükség van a metasztatikus szóródást megelőzni és/vagy meggátolni képes szerekre. A WO 91/10649 számú szabadalmi bejelentésben leírt poli-4-amino-2-karboxi-1-metil-vegyületek ureidoszármazékai érképződést gátló és TNF- α -t /TNF = tumor necrosis factor/ semlegesítő aktivitással rendelkeznek. Ezért a korábban előállított vegyületek emlősöknél számos olyan kóros állapot kezelésére használhatók, ahol az új véredények növekedése és a TNF- α káros hatást fejt ki. Azt találtuk, hogy a fenti szabadalmi bejelentésben korábban leírt vegyületek egy szelektív osztálya emlősöknél - beleértve az embert - a daganatos áttétek szóródásának megelőzésére és/vagy megakadályozására képes.

Igy találmányunk tárgya az /I/ általános képletű vegyületek - ahol

m és n azonos vagy különböző és értékük 1, 2
vagy 3; az

R szubsztituensek azonosak és jelentésük 1-3

szulfonsavcsoporttal helyettesített naftilcsoport - , vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik felhasználása daganatos áttétek szóródásának megelőzésére és/vagy meggátlására alkalmas gyógyászati készítményekben.

A találmány tárgya továbbá a fentebb meghatározott /I/ általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítása tumorok metasztatikus szóródásának megelőzésére és/vagy kezelése céljából.

A szubsztituált naftilcsoport előnyösen 5-, 6-, 7- vagy 8-naftilcsoport, jellemzően 7- vagy 8-naftilcsoport. Ha a naftilcsoportot 3 szulfonsavcsoport helyettesíti, a szulfonsav-szubsztituensek előnyösen 1-, 3- és 5-helyzetűek, vagy 1-, 3- és 6-helyzetűek. Ha a naftilcsoportot 2 savcsoport helyettesíti, a szulfonsav-szubsztituensek előnyösen az 1- és 3-, 1- és 5-, 3- és 5-, vagy 3- és 6-helyzetben vannak. Ha a naftilcsoportot 1 savcsoport helyettesíti, a szulfonsav-szubsztituens előnyösen 1-, 3- vagy 5-helyzetű. A találmány körébe tartoznak az /I/ általános képletű vegyületek összes lehetséges izomerjei, sztereoizomerjei és ezek keverékei, továbbá az /I/ általános képletű vegyületek metabolitjai, metabolikus prekursorai és bioprekursorai is.

A gyógyszerészetileg elfogadható sók szervetlen bázisokkal, mint nátrium-, kálium-, kalcium- és alumínium-hidroxiddal, vagy szerves bázisokkal, mint lizinnel, argininnel, N-metil-glukaminnal, trietil-aminnal, trietanol-aminnal, metil-benzil-aminnal, di-/2-etil-hexil/-aminnal, piperi-

dinnel, N-etil-piperidinnel, N,N-dietil-amino-etil-aminnal, N-etil-morfolinnal, β -fenetil-aminnal, N-benzil- β -fenetil-aminnal, N-benzil-N,N-dimetil-aminnal és más elfogadható szerves aminosókkal képezett sók lehetnek.

Mint fentebb említettük, a találmány körébe tartoznak az /I/ általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható bioprekurzorai /profarmakonjai/, vagyis az olyan vegyületek, amelyek nem /I/ általános képletűek, de in vivo közvetlenül vagy közvetve /I/ általános képletű vegyületekké alakulnak át.

Előnyben részesítjük azokat az /I/ általános képletű vegyületeket, ahol

m és n értéke egyaránt 2, és az

R csoportok jelentése a fenti,

valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit.

Az előnyös sajátos vegyületekre példaként szolgálnak az alábbiak:

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-bisz/3,5-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-bisz/3,6-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-

-bisz/1,3,5-naftalintriszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-

-bisz/1,3,6-naftalintriszulfonsav/;

7,7'-karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-

-bisz/1,3-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-

-bisz/2,4-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrolo-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-

-bisz/2,4-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-

bisz/1,3,5-naftalintriszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-

-bisz/5-naftalinszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-

-bisz/1,3-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4m2-pirrol/-karbonil-imino} _7-

-bisz/3,6-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/3-naftalinszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1-naftalinszulfonsav/;

2,2'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,6-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,5-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-

karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino _7-
-bisz/2,3-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-
-bisz/1,6-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}]-
-bisz/2,6-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-
-bisz/2,5-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-
-bisz/3,6-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-
-bisz/2,3,5-naftalintriszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-
-bisz/1,4,6-naftalintriszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-
-bisz/2,4,6-naftalintriszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} _7-
-bisz/1-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino } _7-
-bisz/2-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino } _7-
-bisz/3-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino } _7-
-bisz/4-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino } _7-
-bisz/1,4,6-naftalintriszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino } _7-
-bisz/1,3,6-naftalintriszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino } _7-
-bisz/2,4,6-naftalintriszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino } _7-
-bisz/2,3,5-naftalintriszulfonsav/;

és e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Mint említettük, a találmány szerinti vegyületek hatásos antimetasztatikus vegyületeknek bizonyultak. Ezért emlősöknél, így embernél is, olyan tumoroknál használhatók

az áttétek szóródásának megelőzésére és/vagy megakadályozására, amelyek áttéteket adnak a csontban, mint például emlő-, tüdő-, prostata-, vese- és pajzsmirigy-tumorok; a májban és/vagy tüdőben, mint például melanoma és a gyomor-bélrendszer, hasnyálmirigy és epehólyag daganatai. A találmány szerint használt vegyületek antimetasztatikus aktivitását például az a tény igazolja, hogy egy jellemző /I/ általános képletű vegyület, a 2,2'-[karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}]₇-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/ /IA képletű vegyület/, amelyet egérnek a daganatsejtek beoltása előtt 48 órával intravénásan adunk be, a következő gátló aktivitásokat mutatja:

A 375 humán szarkóma tüdőáttétjének 100% gátlása;
és

M5076 rágszáló-reticulosarcoma májmetasztázisának 82% gátlása.

Kitűnt ezenfelül, hogy az /IA/ képletű vegyület /belső kód FCE 27266/ hatásosan gátolja a spontán tüdőáttétet /87%/ egér Lewis lung karcinómájánál 10 mg/kg intraperitoneális dózisban, 17 napon át adva.

Az /I/ általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sóik szokásos módon, például parenterálisan, mint intravénás injekcióval vagy infúzióval, intramuszkulárisan, szubkután, helyileg vagy orálisan alkalmazhatók; előnyben részesítjük az intravénás injekciót vagy infúziót.

Az adagolás függ a kortól, testsúlytól, a beteg állapotától és az alkalmazás utjától.

Az /I/ általános képletű vegyületek, például az /IA/ képletű vegyület, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik alkalmas dózisa felnőtténél mintegy 0,5 - 300 mg/dózis, napi 1 - 4 alkalommal adva.

A találmány szerint használt gyógyszerkészítmények hatóanyagként egy /I/ általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazhatják egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható segédanyaggal és/vagy hordozóval együtt.

A gyógyászati készítményeket általában a következő szokványos eljárásokkal állítjuk elő és gyógyszerészetileg alkalmas formában adjuk be. Például intravénás injekcióhoz vagy infúzióhoz használatos oldatok hordozókat, például steril vizet tartalmazhatnak, vagy előnyösen steril vizes izotóniás konyhasóoldatok.

A intramuszkuláris injekciókhoz alkalmazott szuszpenziók vagy oldatok a hatóanyagon kívül gyógyszerészetileg elfogadható hordozót, például steril vizet, olovaolajat, etil-oleátot, glikolokat, például prpilénglikolt, és - kívánt esetben - megfelelő mennyiségű lidokain-hidrokloridot tartalmazhatnak.

Helyileg alkalmazandó formában, például bőrgyógyászati kezeléshez használatos krémekben, lemosó oldatokban vagy pasztákban a hatóanyag szokásos olajos vagy emulgeáló

segédanyagokkal keverhető össze.

A szilárd orális formák, például tabletták és kapszulák, a hatóanyaggal együtt higitókat, például laktózt, dextrózt, szacharózt, cellulózt, kukoricakeményítőt és burgonyakeményítőt; sikosító anyagokat, például kovasavat, talkumot, sztearinsavat, magnézium- vagy kalcium-sztearátot, és/vagy polietilénglikolokat; kötőanyagokat, például keményítőket, arab mézgát, zselatint, metil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt, polivinilpirrolidont; szétesést elősegítő szereket, például keényítőt, alginsavat, alginátokat, nátrium-keményítő-glikolátot; habosító keverékeket; festékanyagokat; édesítő-szereket; nedvesítő szereket, például lecitint, poliszorbátokat, lauril-szulfátokat; és általában gyógyászati készítményekben használatos nem mérgező és farmakológiailag inaktív anyagokat tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények ismert módon, például keverő, szemcsésítő, tablettázó, cukor-bevonó vagy film-bevonó eljárásokkal állíthatók elő.

Az /I/ általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik a fent említett kóros állapotok kezelési eljárásában használhatók, melynek során az /I/ általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóikat tartalmazó gyógyászati készítményt, és egy eltérő gyógyszerészeti hatóanyagot, jellemzően daganatgátló szert tartalmazó gyógyászati készítményt külön-külön, vagy lényegében egyidejűleg alkalmazunk.

A találmány tárgyát képezik továbbá a fentebb meghatározott /I/ általános képletű antimetasztatikus szert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazó termékek, valamint daganatok metasztatikus szóródásának megelőzésére és/vagy kezelésére egyidejűleg, külön-külön vagy egymást követően használható, kombinált készítmény formájában levő tumorgátló szer.

Az /I/ általános képletű vegyületekkel vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóikkal formulálható, vagy kombinált kezelési módban használható egyéb daganatgátló szerek közé tartozik például a doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, etoposid, fluoro-uracil, melphalan, cyclophosphamid, bleomycin, vinblastin és mitomycin, és keverékeik.

Az /I/ általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik ezért a rák kezelésére használhatók.

A találmány szerint az /IA/ képletű új ureido-vegyületet, a 2,2'-[karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino } _7-bisz/1,6-naftalindiszulfonsav/-at vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját is előállítjuk.

Az /IA/ képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóira jellemző példák az /I/ általános képletű vegyületekre megadottak, melyek közül előnyben részesítjük a nátrium- és káliumsókat.

A találmány körébe tartoznak az /IA/ képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható bioprekurzorai is /másként elnevezve biofarmakonok/, azaz olyan vegyületek, amelyek nem /I/ általános képletűek, de embernek beadva in vivo körülmények között, közvetlenül vagy közvetve /IA/ képletű vegyületté alakulnak át.

Az új /IA/ képletű vegyület beletartozik a WO 91/10649 számú szabadalmi bejelentésben leírt általános képlet körébe, de a fenti bejelentésben specifikusan nem említik őket. Az /IA/ képletű vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható sói amellet, hogy hatásos antimetasztatikus szerek, az angiogenezist - érképződést - is gátolják. Ennek megfelelően számos kóros állapot kezelésére használhatók emlőszöknél, beleértve az embert, ahol új vérdények növése káros lehet, például krónikus gyulladásnál, diabétiikus retinopathiánál, pikkelysömörnél, reumatóid arthritisnél és tumornövekedésnél.

Ezenfelül a vegyületek semlegesíteni tudják a TNF- α -t, és ezért embernél profilaktikusan és/vagy terápiásan használhatók olyan kóros állapotoknál, ahol a TNF- α ismert módon káros hatást fejt ki. Az ilyen betegség állapotokra jellemző a cachexia, szeptikus sokk, host-versus-graft reakció, AIDS, cerebrális malária és reumatóid arthrititis.

Az /I/ általános képletű vegyületre leírt dózisok és gyógyászati készítmények az /IA/ képletű vegyületre és gyógyszerészetileg elfogadható sóira is alkalmazhatók, ha

felnőtt embernek angiogenezis-inhibitorként és/vagy anti-TNF- α hatású szerként alkalmazzuk.

A találmány szerinti /IA/ képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói ember és állat kezelésére használhatók, különösen daganatos áttétek szóródásának megelőzésére és/vagy kezelésére, vagy angiogenezis-inhibitorként alkalmazva.

A találmány szerint gyógyszerkészítményt is előállítunk, amely gyógyszerészetileg elfogadható hordozót és/vagy hígítót, és hatóanyagként /IA/ képletű vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza.

Az /IA/ képletű vegyület és sói előállítására céljából a /II/ képletű vegyületet vagy sóját egy



/III/ általános képletű vegyülettel - ahol az X szubsztituensek azonosak vagy különbözőek és távozó csoportot jelennek - reagáltatjuk, és kívánt esetben az /IA/ képletű vegyületből sót állítunk elő; és/vagy - kívánt esetben - egy sóból a szabad /IA/ képletű vegyületet állítjuk elő.

A /II/ képletű vegyület sói például szervetlen bázisokkal képezett sók lehetnek, például a találmány szerint használt, fentebb említett gyógyszerészetileg elfogadható sók, melyek közül előnyben részesítjük a nátrium- és káliumsókat.

Az X távozó csoportokra előnyös példák a halogén-

atomok, különösen klóratom, vagy egyéb könnyen kiszorítható csoportok, mint imidazolil-, triazolil-, p-nitro-fenoxi-, triklór-fenoxi- vagy klór-metil-oxi-csoport. A /II/ képletű vegyület vagy sója és a /III/ általános képletű vegyület közötti reakció analóg folyamat és jól ismert módszerekkel hajtható végre; például a szerves kémiában az ilyen reakciókra, mint karbamidszármazékok szintézisére leírt körülmények között.

Ha a /III/ általános képletű vegyületben X halogénatomot, például klóratomot jelent, előnyösen a reakcióban a /II/ képletű vegyületet vagy sóját és a /III/ általános képletű vegyületet mintegy 1,1 - 1,4 mólarányban alkalmazzuk. A reakciót előnyösen szerves oldószerekben, mint dimetil-szulfidban, hexametil-foszfor-triamidban, dimetil-acetamidban, vagy - előnyösen - dimetil-formamidban, vagy vizes keverékekben, vagy viz/dioxán vagy viz/toluol keverékben hajtjuk végre, szerves bázis, mint trietil-amin vagy diizopropil-etil-amin, vagy szervetlen bázis, mint nátrium-hidrogén-karbonát vagy nátrium-acetát jelenlétében. A reakcióhőmérséklet mintegy -10°C és 50°C között változhat, és a reakcióidő körülbelül 1 - 12 óra. A fent leírt eljárással előállított /IA/ képletű vegyület szokványos módszerekkel tisztítható, így szilikagél vagy alumínium-oxid oszlopkromatográfiával, és/vagy szerves oldószerekből, mint rövidszénláncu alifás alkoholokból, vagy dimetil-formamidból történő átkristályosi-

tással.

Hasonlóképpen az /IA/ képletű vegyület sóit ismert módon állítjuk elő. A találmány szerint a /II/ képletű vegyületet vagy sóit is előállítjuk.

A /II/ képletű vegyületet ismert módon állítjuk elő, például a WO 91/10649 számú szabadalmi bejelentés szerint.

Az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik a WO 91/10649 számú szabadalmi bejelentés szerint állíthatók elő, például az /IA/ képletű vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására megadott módon.

A következő példák a találmány további bemutatására szolgálnak, a találmány körének korlátozása nélkül.

1. példa

2,2'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino} ₇-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója

2-[Amino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino] ₇-/1,5-naftalindiszulfonsav/-
dinátriumsó-hidrokloridot /1256 mg, 2 mmol/ vízben /60 ml/ és dioxánban /20 ml/ oldunk, és keverés közben az oldathoz ln NaOH-oldatot /2 ml/ és nátrium-acetátot /328 mg, 4 mmol/ adunk.

A keveréket jeges fürdőn lehütjük 5°C-ra, majd cseppenként, 1 óra alatt dioxánban /15 ml/ oldott bisz/tri-

klór-metil/-karbonátot /149 mg, 0,5 mmol/ adunk hozzá. A keveréket 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószereket vákuumban lepároljuk és a maradékot szilikagéloszlopon kromatografáljuk metilén-klorid/metanol/víz /300:200:20/ eluenst használva. 856 mg cimbén megadott terméket kapunk.

NMR /DMSO-D₆/: delta 3,85 /3H, s/; 3,91 /3H, s/;
6,90 /1H, d, J=1,8/; 6,98 /1H, d,
J=1,8/; 7,09 /1H, d, J=1,8/; 7,35
/1H, dd, J=7, J=8,8/; 7,47 /1H, d,
J=1,8/; 7,9 /1H, d, J=7/; 9,15
/1H, széles s/; 8,67-8,82 /2H, dd,
J=9,6/; 8,99 /1H, d, J=8,8/; 9,98
/1H, széles s/; 12,64 /1H, széles s/.

B.A.B. M.S.: m/z 1207, $[\bar{M}-H]^{-}$; 1185 $[\bar{M}-23]^{-}$;
1105 $[-SO_3Na]^{-}$.

U.V. /H₂O/: λ_{max} 298; $E_{1\%}^{1cm}$ 522.

Hasonlóan eljárva a következő vegyületek állíthatók elő:

7,7'-[Karbonil-bisz { imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino } _7-
-bisz/3,5-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója;

N.M.R. /DMSO-d₆/: delta 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/;
7,32 /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, széles s/; 8,58 /1H, d,
J=1,7/; 8,78 /1H, d, J=1,7/; 10,05 /1H,
széles s/; 10,94 /1H, széles s/.

F.A.B. M.S. m/z: 1209, $M^+ + H$; 1187, $M^+ - Ne + H$;

U.V. /H₂O/: n.m.: $\lambda_{max} / E_{1\text{ cm}}^{1\%} /$: 321 /416/; 231 /721/.

7,7'-[Karbonil-bisz{ imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/3,6-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója

N.M.R. /DMSO-d₆/: delta 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, széles
s/; 8,23 /1H, s/; 8,89 /1H, s/; 10,02
/1H, széles s/; 10,98 /1H, széles s/.

F.A.B. M.S. m/z: 1209, $M^+ + H$, 1187, $M^+ - Ne + H$;

U.V. /H₂O/ n.m.: $\lambda_{max} / E_{1\text{ cm}}^{1\%} /$: 323,4 /540/; 227,7 /732/.

7,7'-[Karbonil-bisz{ imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,3,5-naftalintriszulfonsav/ hexanátriumsója

N.M.R. /DMSO-d₆/: delta 8,35 /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, s, J=1,9/; 8,30 /1H, széles s/; 8,36 /1H, széles s/; 9,00 /1H, széles s/; 9,07 /1H, d, J=1,6/; 9,82 /1H, széles s/; 10,20 /1H, széles s/.
 U.V. /H₂O/ n.m.: $\lambda_{\max} / \epsilon_{\text{cm}}^{1\%} /$: 320 /374/; 254, /444/.

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
 -karbonil-imino-/N-metil-1,4-pirrol/-karbonil-imino}_7-
 -bisz/1,3,6-naftalintriszulfonsav/ hexanatriumsója
 N.M.R. /DMSO-d₆/: delta 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/; 7,87 /1H, d, J=1,9/; 8,06 /1H, d, J=1,9/; 8,12 /1H, széles s/; 8,33 /1H, d, J=1,9/; 8,54 /1H, d, J=1,9/; 9,93 /1H, széles s/; 12,19 /1H, széles s/.
 U.V. /H₂O/ n.m.: $\lambda_{\max} / \epsilon_{\text{cm}}^{1\%} /$: 320 /374/; 254 /444/.

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
 -parbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7 -
 -bisz/1,3-naftalindiszulfonsav/ tetrakáliumsója
 I.R. /KBr/ cm⁻¹ : 3450 /b/; 1650; 1580; 1530; 1190. 1030
 N.M.R. /DMSO-d₆/ : delta 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, széles s/; 8,21 /1H, d/; 8,95

/1H, széles s/; 9,86 /1H, széles s/;
10,21 /1H, széles s/.

U.V. /H₂O/ n.m.: $\lambda_{\max}$ /E₁^{1%}_{cm}/ : 316,8 /371/; 248,95 /444/

F.A.B. M.H. m/z: 1273 /M⁺+H/; 1311 /M⁺+K/

7,7-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,4-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója

N.M.R. /DMSO-d₆/: delta 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/;
7,33 /1H, d, J=1,7/; 7,38 /1H, dd, J=2,0,
J=9,5/; 7,92 /1H, széles s/; 8,10 /1H, d,
J=1,7/; 8,20 /1H, széles s/; 8,32 /1H, d,
J=2,0/; 8,69 /1H, d, J=9,4/; 9,88 /1H,
széles s/; 10,08 /1H, széles s/.

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,4-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója

N.M.R. /DMSO-d₆/: delta 3,85 /6H, s/; 6,81 /1H, d, J=1,7
Hz/; 7,06 /1H, d, J=1+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, széles s/; 8,25
/2H, s/; 8,73 /1H, dd, J=13 Hz, J=8,3 Hz/;

9,92 /1H, széles s/; 10,07 /1H, széles s/.
 U.V. /H₂O/ n.m.: $\lambda_{\max}$ /E₁^{1%} cm/: 307 /435/; 231 /932/.
 F.A.B. m/z : 1209 /M⁺+1/; 1231 /M⁺+Me/; 1128 /M⁺-SO₃/

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
 -karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino}_7-
 -bisz/1,3,5-naftalintriszulfonsav/ hexanatriumsója
 I.R. /KBr/ cm⁻¹: 3440 b, 1640, 1590, 1190, 1030
 N.M.R. /DMSO-d₆/: delta 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, széles
 s/; 8,57 /1H, d/; 9,33 /1H, d/; 9,91 /1H,
 széles s/; 12,29 /1H, széles s/.
 U.V. /H₂O/ n.m.: $\lambda_{\max}$ /E₁^{1%} cm/: 311 /266/; 233 /551/
 F.A.B. - M.S. m/z : 1411, M⁻-H; 1389, M⁻-Na

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
 -karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
 -bisz/5-naftalinszulfonsav/ dinatriumsója
 N.M.R. /DMSO-d₆/: delta 3,85 /6H, s/; 6,84 /1H, d, J=1,8/;
 7,5 /1H, d, J=1,8/; 7,25 /1H, d, J=1,8/;
 7,35 /1H, d, J=1,8/; 7,46 - 7,56 /3H, m/;
 7,92 - 8,00 /2H, m/; 8,15 /1H, széles s/;
 8,87 /1H, m/; 9,89 /1H, széles s/; 10,03
 /1H, széles s/

U.V. /H₂O/ nm: $\lambda_{\max}$ /E₁^{1%} cm/: 310 /431/; 231 /1027/

F.A.B. M.S. m/z: 1209, M⁺+H; 640, 618; 614; 592.

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumjója

I.R. /KBr/ cm⁻¹: 3440 b, 1660, 1640, 1585, 1180, 1030.

N.M.R. /DMSO-d₆/: delta 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 /1,12, 1H, s/; 8,27 /1H, dd/;
9,07 /1H, dd/; 9,90 /1H, széles s/; 12,27
/1H, széles s/.

U.V. /H₂O/ nm: $\lambda_{\max}$ /E₁^{1%} cm/: 316 /331/; 229 /478/

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

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/3-naftalinszulfonsav/ dinátriumsója

I.R. /KBr/ cm⁻¹: 3430 b, 1640, 1585, 1200, 1030.

NMR /DMSO-d₆/: delta 3,84 /6H, s/; 6,86 /1H, d/; 7,05 /1H, d/;
7,24 /1H, d/; 7,35 /1H, d/; 7,54 /2H, m/; 7,70
/1H, dd/; 7,90 /2H, m/; 8,15 /1H, d/; 8,15
/1H, d/; 8,95 /1H, széles s/; 9,94 /1H, széles
s/; 10,03 /1H, széles s/.

U.V. /H₂O/ nm: $\lambda_{\max}$ /E₁^{1%} cm/: 304 /366/, 226 /1002/

F.A.B. M.s. m/z: 1005, $M^+ + H$; 1027, $M^+ + 2Na$.

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1-naftalinszulfonsav/ dinátriumsója

N.M.R. /DMSO- d_6 /: delta 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=0,3, J= 8,2/; 7,93-8,02
/2H, m/; 8,13 /1H, széles s/; 8,26 /1H, dd,
J=1,5, J=7,3/; 9,93 /1H, széles s/; 12,20
/1H, széles s/.

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

U.V. /H₂O/ nm: λ_{max} / $E_1^{1\%}$ cm/: 312 /490/; 224 /831/.

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,6-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója;

7,7'-/karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,5-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-

-bisz/2,3-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,6-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,6-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,5-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/3,6-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsója;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,3,5-naftalintriszulfonsav/ hexanátriumsója;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,4,6-naftalintriszulfonsav/ hexanátriumsója;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,4,6-naftalintriszulfonsav/ hexanátriumsója;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1-naftalinszulfonsav/ dinátriumsója;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2-naftalinszulfonsav/ dinátriumsója;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/3,naftalinszulfonsav/ dinátriumsója;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/4-naftalinszulfonsav/ dinátriumsója;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,4,6-naftalintriszulfonsav/ hexanátriumsója;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/karbonil-imino}_7-
-bisz/1,3,6-naftalintriszulfonsav/ hexanátriumsója;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_-bisz-
/2,4,6-naftalintriszulfonsav/ hexanátriumsója; és

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,3,5-naftalintriszulfonsav/ hexanátriumsója.

2. példa

2,2'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/

2,2'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsót /400 mg/
vizben /10 ml/ oldunk, és az oldatot Amberlite IR-120/H/
oszlopon /20 ml/ kromatografáljuk, eluensként vizet használva.

Az oldatot vákuumban szárazra párolva 0,3 g cím-
ben megadott vegyületet kapunk.

3. példa

Intramuszkuláris injekció, 40 mg/ml

Injektálható gyógyászati készítményt állítunk elő
40 g 2,2'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-
-imino}_7-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/ tetranátriumsót
injekciókészítéshez használatos vizben /1000 ml/ oldva. Az
oldatot 1 - 10 ml-es ampullákba töltjük és az ampullákat le-
forrasztjuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Az /I/ általános képletű vegyületek - ahol m és n azonos vagy különböző és értékük 1, 2 vagy 3; az

R szubsztituensek azonosak és jelentésük 1-3 szulfonsavcsoporttal helyettesített naftilcsoport - ,

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik felhasználása daganatáttétek szóródásának megelőzésére és/vagy megakadályozására alkalmas gyógyászati készítmények előállításához.

2. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, azzal j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben m és n értéke egyaránt 2.

3. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, azzal j e l l e m e z v e , hogy az alábbi vegyületeket alkalmazzuk:

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-bisz/3,5-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-bisz/3,6-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-

-bisz/1,3,5-naftalintriszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,3,6-naftalintriszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,3-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bis z/2,4-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,4-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,3,5-naftalintriszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/5-naftalinszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,3-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/3,5-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/3-naftalinszulfonsav/ ;

8,8'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1-naftalinszulfonsav/;

2,2'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,6-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,6-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,5-naftalindiszulfonsav/;

7,7'-[Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-

-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,3-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-/Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,6-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-/Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol/-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,6-diszulfonsav/;

8,8'-/Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,5-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-/Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/3,6-naftalindiszulfonsav/;

8,8'-/Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/2,3,5-naftalintriszulfonsav/;

8,8'-/Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-
-bisz/1,4,6-naftalintriszulfonsav/;

8,8'-/Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/karbonil-imino}_7-
-bisz/2,4,6-naftalintriszulfonsav/;

7,7'-/Karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-
-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}_7-

-bisz/1-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/karbonil-imino}] -bisz/2-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/karbonil-imino}] -bisz/3-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/karbonil-imino}] -bisz/4-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/karbonil-imino}] -bisz/1,4,6-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/karbonil-imino}] -bisz/1,3,6-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/karbonil-imino}] -bisz/2,4,6-naftalinszulfonsav/;

7,7'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/karbonil-imino}] -bisz/2,3,5-naftalinszulfonsav/;

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóikat.

4. Az 1. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületek körébe tartozó /IA/ képletű 2,2'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pir-

rol/-karbonil-imino}}-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói.

5. Eljárás a 4. igénypont szerinti /IA/ képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy egy /II/ képletű vegyületet vagy sóját



/III/ általános képletű vegyülettel - ahol az X szubsztituensek azonosak vagy különbözőek és távozó csoportot jelentenek - reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott /IA/ képletű vegyület sóját állítjuk elő; és/vagy kívánt esetben a vegyület sójából a szabad /IA/ képletű vegyületet állítjuk elő.

6. Gyógyászati készítmény, amely gyógyszerészetileg elfogadható hordozót és/vagy higitót, és hatóanyagként a 4. igénypontban megadott /IA/ képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza.

7. A 6. igénypont szerinti hatóanyagok körébe tartozó 2,2'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}}-bisz/1,5-naftalindiszulfonsav/ vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazó készítmény tumorok metasztatikus szóródásának megelőzésére és/vagy kezelésére.

8. A 6. igénypont szerinti hatóanyagok körébe tartozó 2,2'-[karbonil-bisz{imino-N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-

-imino-/N-metil-4,2-pirrol/-karbonil-imino}}]-bisz/1,5-naf-talindiszulfonsav/ vagy gyógyszerészetileg elfogadható só-ját tartalmazó készítmény, angiogenezis gátlására.

9. Az 1. igénypont szerinti /I/ általános képletű an-timetasztatikus szert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit, és egy tumorgátló szert kombinált készítmény formá-jában tartalmazó termékek, amelyek egyidejűleg, különvá-lasztva vagy egymás után alkalmazhatók daganatok metaszta-tikus szóródásának megelőzésére és/vagy kezelésére.

10. A /II/ képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói.

A meghatalmazott:

Derzsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B. C. A. E. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

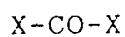
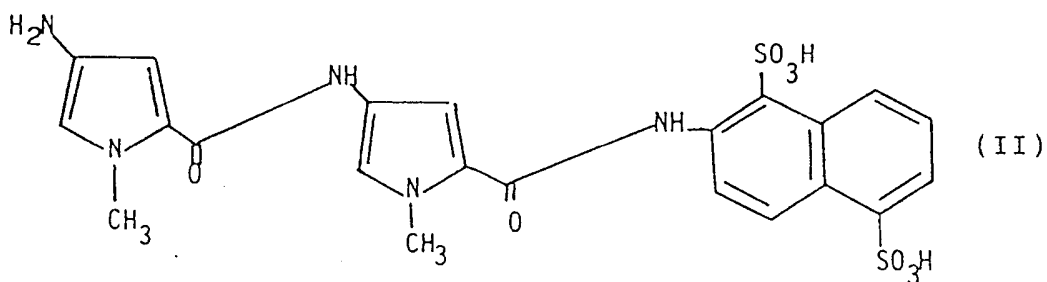
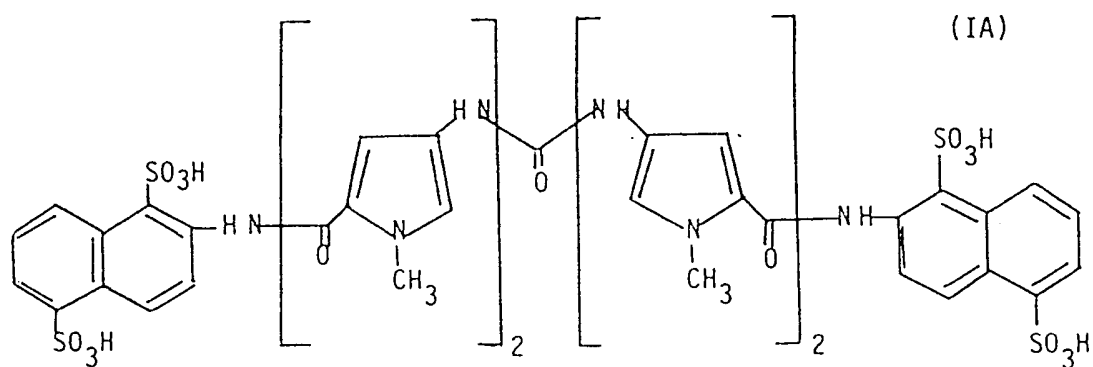
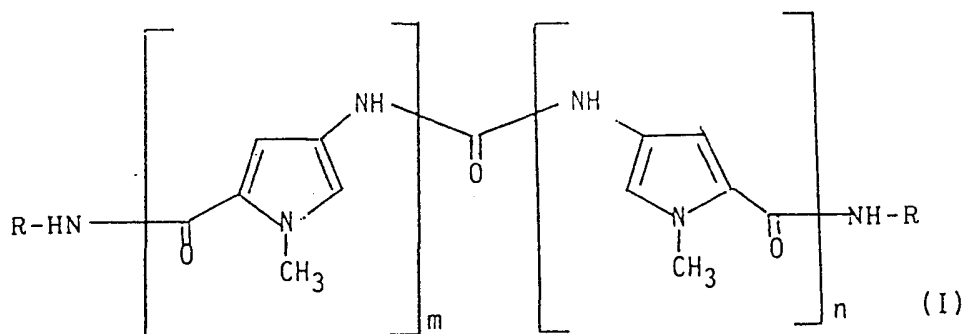
3177/94

71400

109.406/06
A

1/1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(III)

Derzsi Katalin
szabadalmi képviselő
az S.B.I. és a Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-2061 Budapest, Döcsingház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664