(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 923604 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 923604

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/425
A61K 31/41

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.08.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.08.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.02.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.08.1991 US 744130

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Fuji Photo Film Co. Ltd.,** No. 210 Nakanuma, Minami-Ashigara-shi Kanagawa-ken, Japan, JAPANI, (JP)
2 • **Dana Farber Cancer Institute,** 44 Benny Street Boston, Mass. 02115, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Chen, Lan Bo,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Shishido, Tadao,** Kanagawa-ken, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Seos ja menetelmä syövän hoitamiseen
Blandning och förfarande för skötande av kräfta

28

Koostumus ja menetelmä syövän hoitamiseksi. - Komposition och förfarande för behandling av kancer.

Tämä keksintö koskee koostumusta ja menetelmää, joka on käyttökelpoinen hoidettaessa joukkoa erilaisia syöpätyyppejä, ja erityisesti karsinoomia tai melanoomia. Erityisemmin tämä keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka sisältää valitun luokan rodasyaniinivärejä, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa syöpiä, ja menetelmää syövän hoitamiseksi tätä koostumusta käyttämällä.

Syöpä on maailmanlaajuisesti vakava terveydellinen ongelma. Tuloksena on suoritettu laajoja tutkimuksia hoitomuotojen kehittämiseksi, jotka ovat sopivia syövän hoitoon ja lievittämiseen ihmisillä.

Kemoterapia-alalla tutkimusta on suoritettu kasvaintenvastaisten aineiden kehittämiseksi, jotka ovat tehokkaita erilaisia syöpätyyppejä vastaan. Usein kasvainten vastaiset aineet, jotka on kehitetty ja keksitty tehokkaiksi syöpäsoluja vastaan, ovat epäonneksi toksisia normaaleja soluja kohtaan. Tämä toksisuus aiheuttaa syöpäterapiaa tarvitsevalle potilaalle annettaessa hiustenlähtöä, pahoinvointia, painonmenetystä, oksentelua, hallusinaatioita, väsymystä, kutinaa, ruokahaluttomuutta ja vastaavia.

Lisäksi tavanomaisesti käytetyillä kemoterapeuttisilla aineilla ole haluttua tehokkuutta tai ne eivät ole niin laajasti tehokkaita erilaisia syöpätyyppejä vastaan kuin toivotaan. Tuloksena halutaan kemoterapeuttisia aineita, joilla on suurempi tehokkuus syöpiä vastaan ja joilla on korkeampi selektiivisyysaste syöpäsolujen tappamiseen ilman vaikutusta tai minimaalisella vaikutuksella normaaleihin terveisiin soluihin. Halutaan hyvin tehokkaita ja selektiivisiä kasvaintenvastaisia aineita, eri-

tyisesti paksusuolen, virtsarakon, eturauhasen, mahan, haiman, rintojen, keuhkojen, maksan, aivojen, kivesten, munasarjan, kohdunkaulan, ihon, naisen ulkoisten sukuelimien, ohutsuolen ja vastaavien elinten syöpiä vastaan. Kasvaintenvastaiset aineet syöpiä kuten paksusuolen syöpää ja melanoomia vastaan ovat myös erityisen haluttuja, koska nykyisin ei ole olemassa erityisen tehokasta hoitoa.

Määrätyillä syaniinivärien tyypeillä on kuvattu olevan syövänvastaista aktiivisuutta (katso esimerkiksi, JP-patenttijulkaisuja (Kokai) 79/151133, 80/31024, 80/69513, 80/100318, JP-patenttijulkaisua (Koho) 89/54325, EP-patenttijulkaisua 28625A2). Näitä syaniinivärejä ei kuitenkaan voida käyttää tehokkaasti terapiaan ihmisillä johtuen niiden suuresta toksisuudesta terveitä soluja samoin kuin syöpäsoluja kohtaan. Lisäksi nämä syaniinivärit ovat usein huonosti liukoisia laimennusaineisiin, jotka ovat ihmiskäyttöön hyväksyttyjä.

Niinpä keksinnön kohteena on aikaansaada kasvaintenvastaisia aineita, jotka ovat tehokkaita syöpäsoluja vastaan.

Edelleen keksinnön kohteena on aikaansaada syövän hoidossa käyttökelpoisia kasvaintenvastaisia aineita, joilla on korkeampi selektiivisyysaste syöpäsoluja vastaan kuin tekniikan tason kasvaintenvastaisilla aineilla on havaittu.

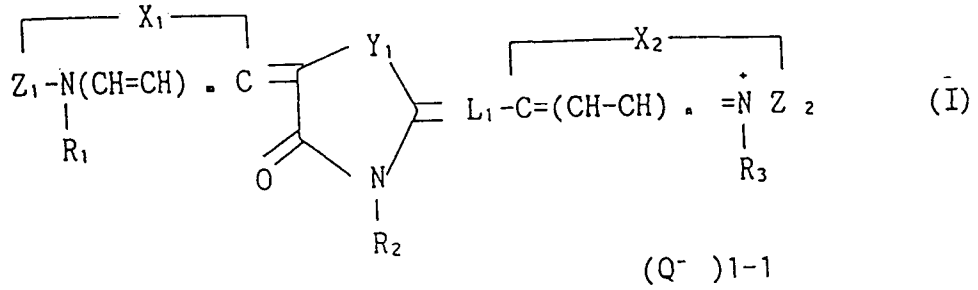
Edelleen eräänä keksinnön kohteena on aikaansaada kasvaintenvastaisia aineita, jotka ovat tehokkaita hoidettaessa karsinoomia ja melanoomia, joita vastaan tekniikan tason hoidot eivät ole osoittautuneet erityisen tehokkaiksi.

Vielä eräänä keksinnön kohteena on aikaansaada farmaseuttisia koostumuksia ja menetelmä farmaseuttisten koostumusten käyttämiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa ja lievitettäessä syöpää nisäkkäillä kuten ihmisillä.

Yhä eräänä keksinnön kohteena on aikaansaada rodasyaniinivärejä, jotka ovat hyvin liukoisia vesipohjaisiin laimennusaineisiin, jotka ovat sopivia ihmiskäyttöön käyttämällä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa käyttämällä vastaionina esimerkiksi asetaattia tai kloridia.

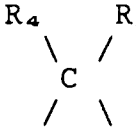
Laajan tutkimuksen tuloksena on nyt keksitty, että edellä olevat keksinnön kohteet tyydytetään rodasyaniinivärien luokilla, jotka on tähän asti tunnettu ensisijassa käytöstään valmistettaessa valoherkkiä materiaaleja, ja jotka ovat tehokkaita hoidettaessa syöpää ja, erityisesti karsinoomia ja melanoomia.

Yhdessä suoritusmuodossa tämä keksintö aikaansaa koostumuksen, joka sisältää (A) terapeuttisesti tehokkaan määrän rodasyaniiniyhdistettä joukosta yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet



(I)

jossa

X_1 ja X_2, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin O, S, Se, -CH=CH-,  tai  ;

Y_1 on S, Se, tai  ;

R_1 ja R_3, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä;

R_2 on alkyyliryhmä, asyyliryhmä tai heterosyklinen ryhmä;

Z_1 ja Z_2, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin atominen ryhmä, joka tarvitaan 5- tai 6-jäsenisen renkaan muodostamiseksi;

L_1 on metiiniryhmä ja L_1 ja R_3 voivat yhdistyä ja muodostaa 5- tai 6-jäsenisen renkaan;

R_4 ja R_5, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä;

R_6 ja R_7, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä tai aryyliryhmä;

Q on farmaseuttisesti hyväksyttävä anioni;

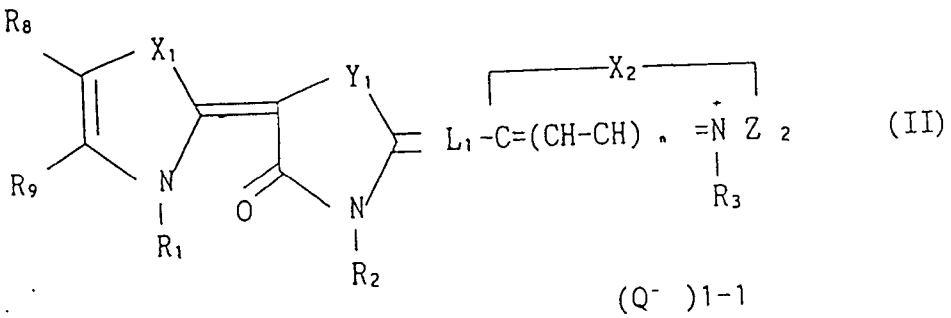
l on 1 tai 2;

m ja n, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin 0 tai 1; ja

(B) farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta tai laimennusainetta.

Eräässä toisessa suoritusmuodossa tämä keksintö aikaansaa menetelmän syövän hoitamiseksi, jossa menetelmässä edellä kuvattua koostumusta annetaan sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäkäsisännälle.

Keksinnön mukaisia edullisia suoritusmuotoja ovat mm. edellä kuvatut koostumukset ja menetelmä, jossa rodasyaniiniyhdiste on alla esitettyjen yleisten kaavojen II - V mukainen yhdiste

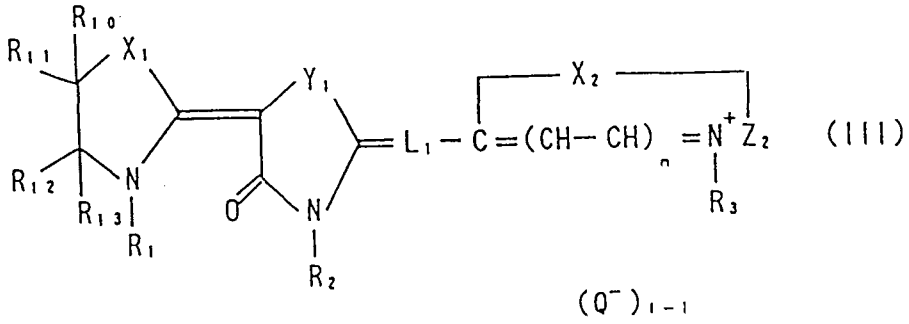


(II)

jossa

Z_2, Y_1, X_1, X_2, R_1, R_2, R_3, L_1, Q, l ja n ovat kaikki edellä määriteltyjä;

R_8 ja R_9, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin vetyatomi, alkyyliryhmä tai aryyliryhmä, tai R_8 ja R_9 voivat yhdistyä ja muodostaa fuusioituneen 5- tai 6-jäsenisen renkaan;

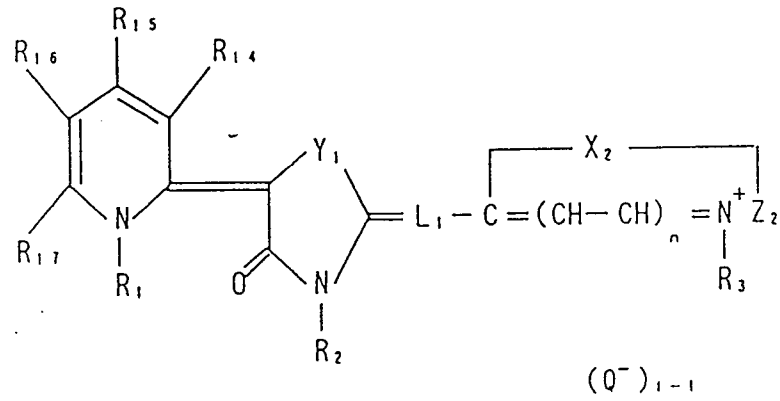


(III)

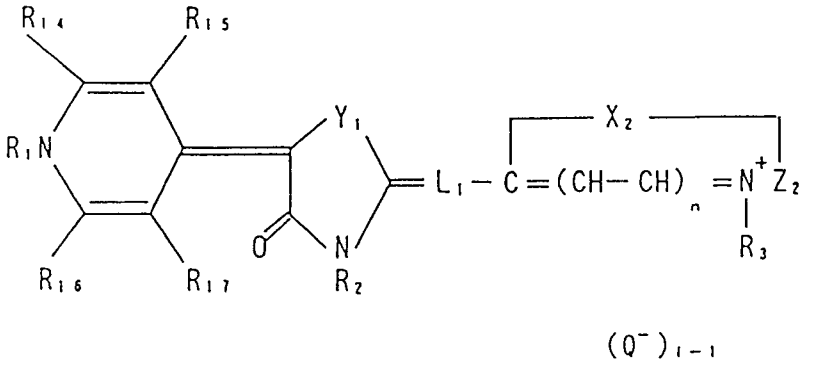
jossa

X_1, Y_1, X_2, Z_2, R_1, R_2, R_3, Q, l, L_1 ja n ovat edellä määritellyt;

R_{10}, R_{11}, R_{12} ja R_{13}, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin vetyatomi, alkyyliryhmä tai aryyliryhmä, tai mitkä hyvänsä kaksi ryhmistä R_{10} - R_{13} voivat yhdistyä ja muodostaa 5- tai 6-jäsenisen renkaan;



(IV)



(V)

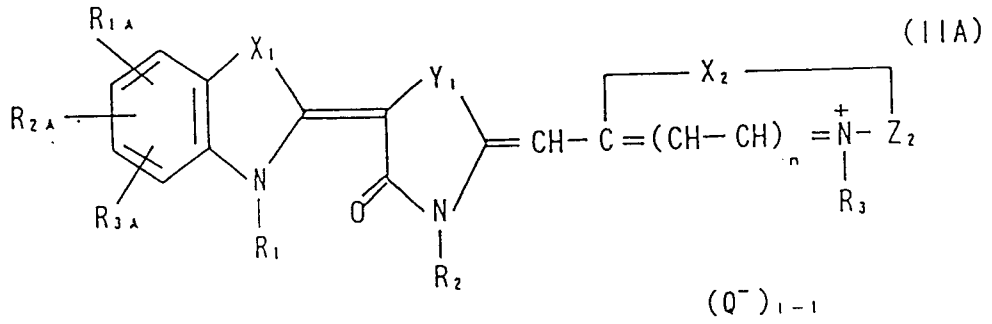
jossa

Y_1, X_2, X_2, R_1, R_2, R_3, Q, 1, L_1 ja n ovat edellä määritellyt;

R_{14}, R_{15}, R_{16} ja R_{17}, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kukin vetyatomi, alkyyliryhmä, aryyliryhmä, alkoksiryhmä, aryylioksiryhmä, asyyliryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä, bentsoyyliryhmä, ureidoryhmä, aminoryhmä, amidoryhmä, sulfamidoryhmä, karbamoyyliryhmä, sulfamoyyliryhmä, halogeeniatomi, nitroryhmä, syaaniryhmä, hydroksiryhmä tai karboksyyliryhmä, tai mitkä hyvänsä vierekkäiset kaksi ryhmistä R_{14} - R_{17} voivat yhdistyä ja muodostaa 5- tai 6-jäsenisen renkaan.

Yleisen kaavan II mukaisista yhdisteistä edelleen edullisia ovat seuraavien kaavojen IIA ja IIB mukaiset yhdisteet.

Kaava IIA:



(IIA)

jossa

X_2 on O, S, Se, -CH=CH- tai $-CR_4R_5-$;

R_1 ja R_3, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia;

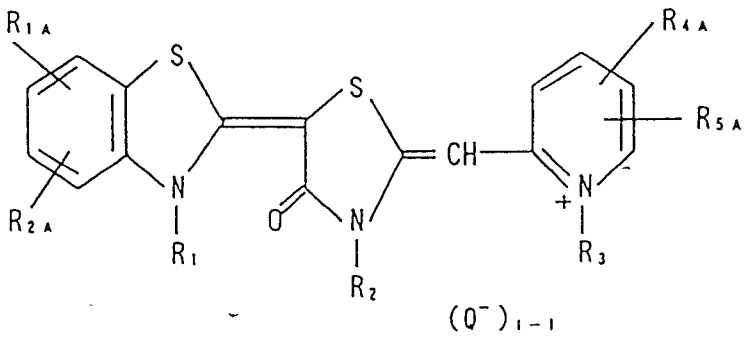
R_2 on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia tai aryyliryhmä, jossa on 6 - 8 hiiliatomia;

R_{1A}, R_{2A} ja R_{3A}, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alkyyliryhmä, aryyliryhmä, alkoksiryhmä, aryylioksiryhmä tai alkoksikarbonyyliryhmä;

Z_2 on atominen ryhmä, joka tarvitaan 5- tai 6-jäsenisen renkaan muodostamiseen; ja

X1, Y_1, R_4, R_5, Q, k, ja n ovat edellä määritellyt.

Kaava (IIB):



(IIB)

jossa
R_1 ja R_3, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia;

R_2 on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia tai aryyliryhmä, jossa on 6 - 8 hiiliatomia;

R_{1A} ja R_{2A}, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, alkoksiryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, fenyyliryhmä, fenoksiryhmä tai alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2 - 6 hiiliatomia;

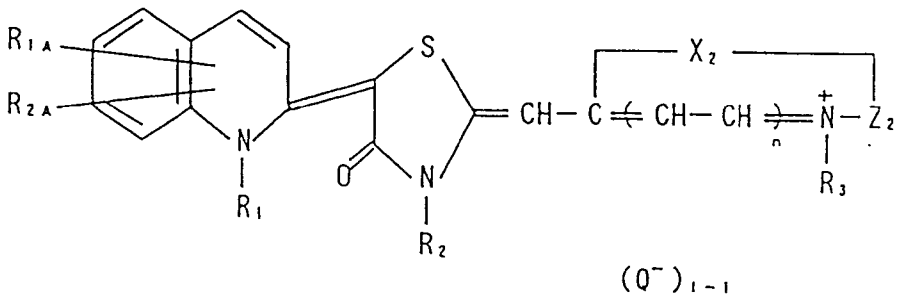
R_{4A} ja R_{5A}, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin klooriatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia tai metoksikarbonyyliryhmä; ja

Q ja k ovat edellä määritellyt.

Yleisen kaavan IV mukaisista yhdisteistä edelleen edullisia ovat seuraavien kaavojen IVA ja IVB mukaiset yhdisteet.

<u>Kaava (IVA):</u>

(IVA)



jossa
X_2 on O, S, Se tai -CH=CH-;

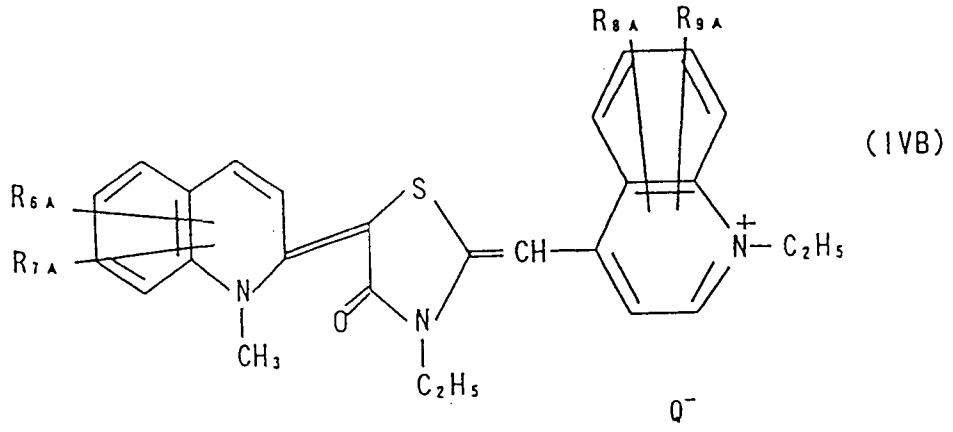
R_1 ja R_3, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia;

R_2 on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia tai aryyliryhmä, jossa on 6 - 8 hiiliatomia;

R_{1A} ja R_{2A}, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alkyyliryhmä, aryyliryhmä, alkoksiryhmä, aryylioksiryhmä tai alkoksikarbonyyliryhmä;

Z_2 on atominen ryhmä, joka on välttämätön tiatsoli-, bentsotiatsoli-, naftotiatsoli-, bentsoksatsoli-, naftoksatsoli-, bentsoselenatsoli-, tiatsoliini-, 2-pyridiini-, 4-pyridiini-, 2-kinoliini, tai 4-kinoliinirenkaan muodostamiseksi; ja
Q, k ja n ovat edellä määritellyt.

Kaava (IVB):



(IVB)

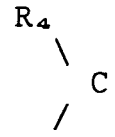
jossa
R_{6A}, R_{7A}, R_{8A} ja R_{9A} ovat kumpikin vetyatomi, klooriatomi, etoksiryhmä, hydroksiryhmä, metyyliryhmä, dimetyylikarbamoyyliryhmä, tai asetyyliaminoryhmä, ja Q on edellä määritelty.

Keksinnön erityisissä suoritusmuodoissa keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät kasvaimen vastaisena aineena yhdistettä joukosta yleisten kaavojen I - V mukaiset yhdisteet, yhdessä sopivan farmakologisesti hyväksyttävän väliaineen tai laimennusaineen kanssa.

Kuviot 1 - 25 ovat graafisia esityksiä tuloksista, jotka saatiin tässä alla kuvatuissa esimerkeissä.

Keksinnön suoritusmuotoihin luetaan mukaan yhdisteet, jotka ovat yleisten kaavojen I - V mukaisten yhdisteiden joukosta syävön vastaisena aineena, yhdessä sopivan farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen tai laimennusaineen kanssa.

Yksityiskohtaisemmin, yleisissä kaavoissa I - V ryhmät X_1 ja X_2 ovat yksittäin happiatomi, rikkiatomi, seleeniatomi,



, -CH=CH- tai kaavan



mukainen ryhmä, jossa R_4 ja R_5 ovat kumpikin alkyyli, ts., substituoimaton tai substituoitu alkyyliryhmä kuten suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyyliryhmä, ja R_6 on alkyyli, ts., substituoimaton tai substituoitu alkyyliryhmä kuten suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyyliryhmä, aryyli, ts. substituoimaton tai substituoitu aryyliryhmä kuten monosyklinen tai bisyklinen aryyliryhmä, tai heterosyklinen, ts., substituoimaton tai substituoitu heterosyklinen ryhmä kuten 5 - 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, joka voi olla tyydyttynyt tai tyydyttymätön, ja voi sisältää yhden tai useita typpiatomeja, happiatomeja ja rikkiatomeja.

Y_1 on happiatomi, rikkiatomi, seleeniatomi tai kaavan



mukainen ryhmä, jossa R_7 on alkyyli, ts., substituoimaton tai substituoitu alkyyliryhmä kuten suoraketjuinen, haaroittunut

tai syklinen alkyyliryhmä, aryyli, ts., substituoimaton tai substituoitu alkyyliryhmä kuten monosyklinen tai bisyklinen aryyliryhmä, tai heterosyklinen ryhmä, ts., substituoimaton tai substituoitu heterosyklinen ryhmä kuten 5 - 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, joka voi olla tyydyttynyt tai tyydyttymätön, ja voi sisältää yhden tai useita typpiatomeja, happiatomeja ja rikkiatomeja.

R_1, R_2 ja R_3 ovat yksittäin alkyyli-, ts., substituoimaton tai substituoitu alkyyliryhmä kuten suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyyliryhmä, ja lisäksi R_2 voi olla aryyli-, ts., substituoimaton tai substituoitu aryyliryhmä kuten monosyklinen, bisyklinen tai trisyklinen aryyliryhmä tai heterosyklinen, ts., substituoimaton tai substituoitu heterosyklinen ryhmä kuten 5 - 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, joka voi olla tyydyttynyt tai tyydyttymätön ja voi sisältää yhden tai useita typpiatomeja, happiatomeja ja rikkiatomeja heteroatomeina.

Z_1 ja Z_2, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin atominen ryhmä, joka on välttämätön tyydyttyneen tai tyydyttymättömän 5- tai 6-jäsenisen renkaan muodostamiseksi, joka voi sisältää yhden tai useita typpiatomeja, happiatomeja, rikkiatomeja tai seleeniatomeja heteroatomeina, ja Z_1 voi olla substituoitu tai kondensoitu toisen renkaan kuten tyydyttyneen tai tyydyttymättömän renkaan kanssa.

L_1 on metiiniryhmä, ts., substituoimaton tai substituoitu metiiniryhmä, ja jos L_1 on substituoitu metiiniryhmä, niin L_1 ja R_3 voivat yhdistyä tyydyttyneen tai tyydyttymättömän 5- tai 6-jäsenisen renkaan muodostamiseksi.

R_8 ja R_9 ovat kumpikin vetyatomi tai alkyyli-, ts., substituoimaton tai substituoitu alkyyliryhmä kuten suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyyliryhmä, ja lisäksi R_8 ja R9 on aryyli, ts., substituoimaton tai substituoitu aryyliryhmä kuten

monosyklinen, bisyklinen tai trisyklinen aryyliryhmä, tai R_8 ja R_9 voivat yhdistyä ja muodostaa tyydyttyneen tai tyydyttymättömän fuusioituneen 5- tai 6-jäsenisen renkaan, joka voi olla substituoitu.

R_{10}, R_{11}, R_{12} ja R_{13} ovat kukin vetyatomi tai alkyyli-, ts. substituoimaton tai substituoitu alkyyliryhmä kuten suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyyliryhmä, ja lisäksi R_{10}, R_{11}, R_{12} ja R_{13} ovat aryyli-, ts. substituoimaton tai substituoitu aryyliryhmä kuten monosyklinen bisyklinen tai trisyklinen aryyliryhmä.

Lisäksi mitkä hyvänsä kaksi ryhmistä R_{10}, R_{11}, R_{12} ja R_{13} voivat yhdistyä ja muodostaa substituoimattoman tai substituoidun 5- tai 6-jäsenisen renkaan. Edullisia ovat hiilisykliset renkaat.

R_{14}, R_{15}, R_{16} ja R_{17} ovat kukin vetyatomi tai alkyyliryhmä, ts. substituoimaton tai substituoitu alkyyliryhmä kuten suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyyliryhmä, ja lisäksi R_{14}, R_{15}, R_{16} ja R_{17} ovat kukin aryyli, ts., substituoimaton tai substituoitu aryyliryhmä kuten monosyklinen tai bisyklinen aryyliryhmä.

Lisäksi R_{14}, R_{15}, R_{16} ja R_{17} ovat kukin substituoimaton tai substituoitu alkoksiryhmä, esimerkiksi, alkoksiryhmä, jonka alkyyliosa on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä; substituoimaton tai substituoitu aryylioksiryhmä, esimerkiksi, aryylioksiryhmä, jonka aryyliosa on monosyklinen tai bisyklinen; substituoimaton tai substituoitu asyyliryhmä, esimerkiksi alkyyliasyyliryhmä, jonka alkyyliosa on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä tai aryyliasyyliryhmä, jonka aryyliryhmä on monosyklinen tai bisyklinen; substituoimaton tai substituoitu alkoksikarbonyyliryhmä, esimerkiksi alkoksikarbonyyliryhmä, jonka alkyyliryhmä on suoraketjuinen tai haaroittunut

alkyyliryhmä; substituoimaton tai substituoitu bentsoyyliryhmä; substituoimaton tai substituoitu ureidoryhmä, esimerkiksi alkyyliureidoryhmä, jonka alkyyliosa on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä tai aryyliureidoryhmä, jonka aryyliosa on monosyklinen tai bisyklinen; substituoimaton tai substituoitu aminoryhmä, esimerkiksi mono- tai dialkyyliaminoryhmä, jonka alkyyliosa on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliosa tai mono- tai diaryyliaminoryhmä, jonka aryyliryhmä on monosyklinen tai bisyklinen; substituoimaton tai substituoitu amidoryhmä, esimerkiksi mono- tai dialkyyliamidoryhmä, jonka alkyyliryhmä on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä tai mono- tai diaryyliamidoryhmä, jonka aryyliosa on monosyklinen tai bisyklinen; substituoimaton tai substituoitu sulfamidoryhmä, esimerkiksi alkyylisulfamidoryhmä, jonka alkyyliryhmä on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä tai aryylisulfamidoryhmä, jonka aryyliryhmä on monosyklinen tai bisyklinen; substituoimaton tai substituoitu karbamyyliryhmä, esimerkiksi alkyylikarbamyyliryhmä, jonka alkyyliosa on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä tai aryylikarbamyyliryhmä, jonka aryyliosa on monosyklinen tai bisyklinen; substituoimaton tai substituoitu sulfamoyyliryhmä, esimerkiksi alkyylisulfamoyyliryhmä, jonka alkyyliosa on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä tai aryylisulfamoyyliryhmä, jonka aryyliosa on monosyklinen tai bisyklinen; halogeeniatomi kuten bromiatomi, klooriatomi, jodiatomi tai fluoriatomi; nitroryhmä; syaaniryhmä; hydroksiryhmä; tai karboksiryhmä, tai mitkä hyvänsä viereiset kaksi ryhmistä R_{14} - R_{17} voivat yhdistyä ja muodostaa tyydyttyneen tai tyydyttymättömän 5- tai 6-jäsenisen renkaan, johon voi olla fuusioitunut muita renkaita.

Q on farmaseuttisesti hyväksyttävä anioni, joka tarvitaan sähkövarauksen tasapainoon, l on 1 tai 2 ja m ja n ovat kumpikin 0 tai 1.

Erityisemmin, kuten edellä kuvattiin, R_1 ja R_3 yksittäin voivat olla alkyyliryhmä, jola voi olla substituoimaton tai substituoitu. Sopivia esimerkkejä alkyyliryhmistä ovat mm. suoraketjuiset, haaroittuneet ja sykliset alkyyliryhmät, joissa on 1 - 15 hiiliatomia, edullisemmin 1 - 10 hiiliatomia, vielä edullisemmin 1 - 8 hiiliatomia. Erityisiä esimerkkejä ryhmien R_1 ja R_3 alkyyliryhmistä ovat mm. metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyyli, i-butyyli, s-butyyli, tert-butyyli, n-pentyyli, heksyyli, heptyyli, oktyyli, syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, 2-propenyyli, 2-butenyyli, 3-heksenyyli ja vastaavat. Erityisiä esimerkkejä sopivista substituenteista, jotka voivat olla läsnä alkyyliryhmässä kun R_1 ja R_3 ovat substituoitu alkyyliryhmä, ovat mm. halogeeniatomit kuten kloori, bromi, fluori ja jodi, esimerkiksi trifluorimetyyli, tetrafluoripropyyli ja pentafluoripropyyli, aryyliryhmä, alkoksiryhmä, hydroksiryhmä ja vastaavat. Edullinen hiiliatomien lukumäärä ryhmien R_1 ja R_3 substituoimattomissa ja substituoiduissa alkyyliryhmissä on alueella 1 - 15, edullisemmin 1 - 10, edullisimmin 1 - 8.

Kuten edellä määriteltiin, R_2, R_6 ja R_7 on alkyyliryhmä joka voi olla suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyyliryhmä ja joka voi olla substituoitu. Sopivia esimerkkejä alkyyliryhmistä ja niissä olevista substituenteista ovat edellä ryhmille R_1 ja R_3 kuvatut. Edullinen hiiliatomien lukumäärä ryhmien R_2, R_6 ja R_7 edustamassa alkyyliryhmässä on 1 - 15 hiiliatomia, edullisemmin 1 - 10 hiiliatomia, edullisimmin 1 - 8 hiiliatomia.

Edellä kuvattujen ryhmien R_2, R_6 ja R_7 aryyliryhmä voi olla monosyklinen, bisyklinen tai trisyklinen aryyliryhmä kuten fenyyliryhmä, bifenyyliryhmä, naftyyliryhmä tai antrasenyyliryhmä, ja tällainen voi olla substituoimaton tai substituoitu. Sopivia esimerkkejä substituenteista, jotka voivat olla läsnä ryhmien R_2, R_6 ja R_7 edustamassa aryyliryhmässä ovat mm. 1 tai

usea halogeeniatomi kuten kloori, bromi, fluori tai jodi, alkyyliryhmä, alkoksiryhmä, hydroksiryhmä, nitroryhmä, syaaniryhmä, aminoryhmä, alkyylillä tai aryylillä substituoitu aminoryhmä, asyyliaminoryhmä, sulfonyyliaminoryhmä, karbamoyyliryhmä, sulfamoyyliryhmä, karboksyyliryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä ja vastaavat. Sopiva hiiliatomien lukumäärä ryhmien R_2, R_6 ja R_7 aryyliryhmässä on 6 - 20, edullisesti 6 - 15, edullisemmin 6 - 8.

Ryhmien R_2, R_6 ja R_7 edustama heterosyklinen rengas voi olla 5 - 6-jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää yhden tai useita happiatomeja, rikkiatomeja tai typpiatomeja heteroatomeina. Sopivia esimerkkejä ryhmien R_2, R_6 ja R_7 edustamista heterosyklisistä renkaista ovat mm. imidatsolirengas, tiatsolirengas, pyrrolirengas, pyratsolirengas, furaanirengas, tiofeenirengas, piperidiinirengas, morfoliinirengas, piperadiinirengas, pyratsiinirengas, pyridiinirengas, pyrimidiinirengas ja vastaavat. Nämä heterosykliset renkaat voivat olla substituoituja, esimerkiksi edellä ryhmien R_2, R_6 ja R_7 aryyliryhmällä kuvatuilla substituenteilla, tai se voi olla kondensoitunut toisen renkaan kuten tyydyttyneen tai tyydyttymättömän renkaan kanssa.

Esimerkkejä ryhmien R_4 ja R_5 edustamista alkyyliryhmistä ovat mm. substituoimattomat tai substituoidut alkyyliryhmät, joissa on 1 - 15 hiiliatomia, edullisemmin 1 - 10 hiiliatomia. Sopivia esimerkkejä sopivista alkyyliryhmistä ovat mm. edellä ryhmille R_1 ja R_3 kuvatut, ja substituentteja, jotka voivat olla läsnä ryhmien R_4 ja R_5 edustamassa alkyyliryhmässä, ovat mm. alkyyliryhmä, alkoksiryhmä, hydroksiryhmä, syaaniryhmä, halogeeniatomi ja vastaavat.

Esimerkkejä edellä olevien ryhmien R_6 ja R_7 edustamista alkyyliryhmistä ovat mm. alkyyliryhmät, kuten edellä ryhmille R_4 ja R_5 kuvatut. Sopiva hiiliatomien lukumäärä ryhmien R_6 ja R_7

alkyyliryhmille on 1 - 15 hiiliatomia, edullisemmin 1 - 10 hiiliatomia. Lisäksi R_6 ja R_7 on substituoimaton tai substituoitu aryyliryhmä, mukaan lukien monosykliset, bisykliset ja trisykliset aryyliryhmät. Sopiva hiiliatomien lukumäärä aryyliryhmässä R_6 ja R_7 on 6 - 20 hiiliatomia, edullisemmin 6 - 15 hiiliatomia. Erityisiä esimerkkejä sopivista aryyliryhmistä R_6 ja R_7 ja niiden substituenteista ovat edellä ryhmälle R_2 kuvatut.

Edellä olevien ryhmien R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} ja R_{17} edustama alkyyliryhmä voi olla suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen, ja se voi sisältää 1 - 15 hiiliatomia, edullisemmin 1 - 10 hiiliatomia, vielä edullisemmin 1 - 8 hiiliatomia. Ryhmien R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} ja R_{17} edustama alkyyliryhmä voi myös olla substituoimaton alkyyliryhmä. Erityisiä esimerkkejä alkyyliryhmästä R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} ja R_{17} ovat mm. metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, 2-propenyyli, n-butyyli, i-butyyli, s-butyyli, tert-butyyli, n-pentyyli, heksyyli, heptyyli, oktyyli, syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli ja vastaavat. Erityisiä esimerkkejä sopivista substituenteista, jotka voivat olla läsnä alkyyliryhmässä kun R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} ja R_{17} ovat substituoitu alkyyliryhmä, ovat mm. halogeeniatomit kuten kloori, bromi, fluori ja jodi, aryyliryhmä, alkoksiryhmä, hydroksiryhmä ja vastaavat. Edullinen hiiliatomien lukumäärä substituoiduissa ja substituoiduissa alkyyliryhmissä R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} ja R_{17} on alueella 1 - 15, edullisemmin 1 - 10.

Ryhmien R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} ja R_{17} edustama aryyliryhmä voi olla monosyklinen, bisyklinen tai trisyklinen aryyliryhmä kuten fenyyliryhmä, bifenyyliryhmä, naftyyliryhmä tai antrasenyyliryhmä, ja tällainen voi olla substituoimaton tai substituoitu. Sopivia esimerkkejä substituenteista, jotka voivat olla läsnä ryhmien R_8 - R_{17} edustamassa aryyliryhmässä voi olla mm. yksi tai usea halogeeniatomi kuten kloori,

bromi, fluori tai jodi, alkyyliryhmä, alkoksiryhmä, hydroksiryhmä, nitroryhmä, syaaniryhmä, aminoryhmä, alkyylillä tai aryylillä substituoitu aminoryhmä, asyyliaminoryhmä, sulfonyyliaminoryhmä, karbamoyyliryhmä, sulfamoyyliryhmä, karboksyyliryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä ja vastaavat. Sopiva hiiliatomien lukumäärä aryyliryhmässä R_8 - R_{17} on 6 - 20, edullisesti 6 - 15.

Esimerkkejä renkaista, jotka on muodostettu yhdistämällä R_8 R_9:n kanssa, ovat mm. bentseenirengas, naftaleenirengas, dihydronaftaleenirengas, antraseenirengas ja fenantreenirengas. Bentseenirenkaan tapauksessa sopivat substituentit R_{1A}, R_{2A} ja R_{3A}, jotka voivat olla läsnä bentseenirenkaassa, voivat olla samoja tai erilaisia, ja ovat vetyatomeja, hydroksyyliryhmiä, merkaptoryhmiä, substituoituja tai substituoimattomia alkyyliryhmiä (metyyli-, etyyli-, hydroksietyyli-, propyyli-, isopropyyli-, syaanipropyyli-, butyyli-, haaroittunut butyyli- (esimerkiksi isobutyyli- tai t-butyyliryhmiä), pentyyli-, haaroittunut pentyyli- (esimerkiksi isopentyyli- tai t-pentyyliryhmiä), vinyylimetyyli-, sykloheksyyli-, bentsyyli-, fenetyyli-, 3-fenyylipropyyli- tai trifluorimetyyliryhmiä tai vastaavia) [edullisesti sellaisia, joissa on 1 - 5 hiiliatomia], substituoidut tai substituoidut aryyliryhmät (fenyyli-, 4-metyylifenyyli-, 4-kloorifenyyli- tai naftyyliryhmät tai vastaavat), substituoituja tai substituoimattomia alkoksiryhmiä (metoksi-, etoksi-, propoksi-, butoksi-, pentyylioksi-, bentsyylioksi- tai fenetyylioksiryhmiä tai vastaavia) [edullisesti sellaisia, joissa on 1 - 5 hiiliatomia], substituoituja tai substituoimattomia aryylioksiryhmiä (fenoksi-, 4-metyylifenoksi-, 4-kloorifenoksi- tai naftyylioksiryhmiä tai vastaavia), halogeeniatomeja (fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomeja), substituoituja tai substituoimattomia alkoksikarbonyyliryhmiä (metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli- tai bentsyyliokaikarbonyyliryhmiä tai vastaavia) [edullisesti sellaisia, joissa on 2 - 6 hiiliatomia], substituoituja tai substituoimattomia asyyliaminoryhmiä

(asetyyliamino-, trifluoriasetyyliamino-, propionyyliamino- tai bentsoyyliaminoryhmiä tai vastaavia), substituoituja tai substituoimattomia sulfonyyliaminoryhmiä (metaanisulfonyyliamino- tai bentseenisulfonyyliaminoryhmät tai vastaavat), substituoituja tai substituoimattomia asyyliryhmiä (asetyyli-, trifluoriasetyyli-, propionyyli-, bentsoyyli- tai p-klooribentsoyyli- tai vastaavia), syaaniryhmiä, nitroryhmiä, substituoituja tai substituoimattomia karbamoyyliryhmiä (karbamoyyli, N,N-dimetyylikarbamoyyli, morfolinokarbonyyli, piperidiinikarbonyyli tai metyylipiperadinokarbonyyli tai vastaavia), substituoituja tai substituoimattomia sulfamoyyliryhmiä (sulfamoyyli-, N,N-dimetyylisulfamoyyli-, morfolinosulfonyyli- tai piperidiinisulfonyyliryhmiä tai vastaavia), substituoituja tai substituoimattomia asyylioksiryhmiä (asetyylioksi-, trifluoriasetyylioksi-, propionyylioksi- tai bentsoyylioksiryhmiä tai vastaavia), substituoituja tai substituoimattomia aminoryhmiä (amino, dimetyyliamino, dietyyliamino, piperidino, pyrrolidino, morfolino, anilino tai metyylipiperadino tai vastaavia), substituoituja tai substituoimattomia alkaanisulfonyyliryhmiä (metaanisulfonyyli-, trifluorimetaanisulfonyyli- tai etaanisulfonyyliryhmiä tai vastaavat), substituoituja tai substituoimattomia areenisulfonyyliryhmiä (bentseenisulfonyyli-, p-tolueenisulfonyyli- tai p-klooribentseenisulfonyyliryhmiä tai vastaavia), substituoituja tai substituoimattomia alkyylitioryhmiä (metyylitio-, etyylitio- tai propyylitioryhmiä tai vastaavia), substituoituja tai substituoimattomia aryylitioryhmiä (fenyylitio- tai p-tolyylitioryhmiä tai vastaavia) tai substituoituja tai substituoimattomia heterosyklisiä ryhmiä (pyridyyli-, 5-metyyli-2-pyridyyli- tai tienyyliryhmiä tai vastaavia). Muita edullisia ovat klooriatomi, metoksi-, etoksi-, metyyli-, fenoksi-, fenyyli- ja metoksikarbonyyliryhmä.

Mitkä hyvänsä kaksi vierekkäisistä ryhmistä R_{1A}, R_{2A} tai R_{3A} voivat yhdistyä ja muodostaa kahdenarvoisia substituentteja

(metyleenidioksi-, trimetyleeni- tai tetrametyleeniryhmiä tai vastaavia).

R_{1A}, R_{2A} tai R_{3A} voivat edelleen olla substituoituja edellä mainituilla substituenteilla (metoksietoksi-, dimetyyliamino-etyyliamino- tai dimetyyliaminoetyylitioryhmiä tai vastaavia).

Lisäksi kaksi ryhmistä R_{10}, R_{11}, R_{12} ja R_{13} voi yhdistyä ja muodostaa 5- tai 6-jäsenisen hiilisyklisen renkaan. Sopiva hiiliatomien lukumäärä karbosyklisessä renkaasssa mukaan lukien sillä olevat substituenttiryhmät tai R_{10}, R_{11}, R_{12} ja R_{13} on 3 - 15 hiiliatomia, edullisesti 3 - 10 hiiliatomia.

Tyypillisiä esimerkkejä 5 ja 6-jäsenisistä hiilisyklisistä renkaista ovat mm. syklopentaanirengas, syklopenteenirengas, sykloheksaanirengas, syklohekseenirengas ja vastaavat.

Z_1 ja Z_2, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin atominen ryhmä, joka on välttämätön tyydyttyneen tai tyydyttymättömän heterosyklisen renkaan muodostamiseksi. Lisäksi ryhmien Z_1 ja Z_2 muodostama rengas voi olla substituoitu yhdellä tai usealla substituentilla, tai se voi olla kondensoitunut toisen renkaan kuten tyydyttyneen tai tyydyttymättömän renkaan, esimerkiksi syklohekseenirenkaan, bentseenirenkaan tai naftaleenirenkaan kanssa. Sopivia esimerkkejä substituenteista, jotka voivat olla läsnä ryhmien Z_1 ja Z_2 muodostamassa renkaassa, ovat mm. yksi tai usea alkyyliryhmä, alkoksiryhmä, aryylioksiryhmä, halogeeniatomi (kuten kloori, bromi, fluori ja jodi), aryyliryhmä, hydroksiryhmä, aminoryhmä, alkyylillä tai aryylillä substituoitu aminoryhmä, asyyliaminoryhmä, sulfonyyliaminoryhmä, karbamoyyliryhmä, sulfamoyyliryhmä, karboksyyliryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä, asyylioksiryhmä, heterosyklinen rengas (kuten pyrrolirengas, furaanirengas, piperidiinirengas, morfoliinirengas, pyridiinirengas ja vastaavat), syaaniryhmä, nitroryhmä ja vastaavat, ja sopivia esimerkkejä sen kanssa

kondensoiduista tyydyttyneistä tai tyydyttymättömistä renkaista ovat mm. syklopenteenirengas, syklohekseenirengas, bentseenirengas, naftaleenirengas, antraseenirengas, fenantreenirengas, tiofeenirengas, pyridiinirengas ja vastaavat.

Erityisiä esimerkkejä ryhmien Z_1 ja Z_2 muodostamista heterosyklisistä renkaista ovat mm. 5- ja 6-jäseniset heterosykliset renkaat kuten sellaiset, jotka sisältävät ytimiä tiatsolisarjasta (esimerkiksi, tiatsoli, 4-metyylitiatsoli, 4-fenyylitiatsoli, 4,5- difenyylitiatsoli, 4,5-dimetyylitiatsoli ja vastaavat), bentsotiatsolisarjasta (esimerkiksi bentsotiatsoli, 5-klooribentsotiatsoli, 5-metyylibentsotiatsoli, 5-fenyylibentsotiatsoli, 5-metoksibentsotiatsoli, 4-fluoribentsotiatsoli, 5,6-dioksimetyleenibentsotiatsoli, 5-nitrobentsotiatsoli, 5-trifluorimetyylibentsotiatsoli, 5-metoksikarbonyylibentsotiatsoli, 5-hydroksibentsotiatsoli, 6-hydroksibentsotiatsoli, 5-syaanibentsotiatsoli, 5-jodibentsotiatsoli, ja vastaavat), naftotiatsolisarjasta (esimerkiksi α-naftotiatsoli, ß-naftotiatsoli, τ-naftotiatsoli, 5-metoksi-ß-naftotiatsoli, 8-metoksi-α-naftotiatsoli, 6-metoksi-8-asetyylioksi-ß-naftotiatsoli, 8,9-dihydro-ß-naftotiatsoli ja vastaavat), oksatsolisarjasta (esimerkiksi 4-metyylioksatsoli, 4,5-difenyylioksatsoli, 4-fenoksioksatsoli ja vastaavat), bentsoksatsolisarjasta (esimerkiksi bentsoksatsoli, 5-klooribentsoksatsoli, 5,6-dimetyylibentsoksatsoli, 6-hydroksibentsoksatsoli, 5-fenyylibentsoksatsoli ja vastaavat), naftoksatsolisarjasta (esimerkiksi α-naftoksatsoli, ß-naftoksatsoli ja vastaavat), selenatsolisarjasta (esimerkiksi 4-metyyliselenatsoli, 4-fenyyliselenatsoli ja vastaavat), bentsoselenatsolisarjasta (esimerkiksi bentsoselenatsoli, 5-klooribentsoselenatsoli, 5-metoksibentsoselenatsoli, 5-hydroksi-bentsoselenatsoli ja vastaavat), tiatsoliinisarjasta (esimerkiksi tiatsoliini, 4,4-dimetyylitiatsoliini ja vastaavat), 2-pyridiinisarjasta (esimerkiksi 2-pyridiini, 5-metyyli-2-pyridiini, 5-metoksi-2-pyridiini, 4-kloori-2-pyridiini, 5-karbamoyyli-2-pyridiini, 5-metoksikarbonyyli-2-pyridiini, 4-asetyyliamino-2-

pyridiini, 6-metyylitio-2-pyridiini, 6-metyyli-2-pyridiini ja vastaavat), 4-pyridiinisarjasta (esimerkiksi 4-pyridiini, 3-metoksi-4-pyridiini, 3,5-dimetyyli-4-pyridiini, 3-kloori-4-pyridiini, 3-metyyli-4-pyridiini ja vastaavat), 2-kinoliinisarjasta (esimerkiksi 2-kinoliini, 6 metyyli-2-kinoliini, 6-kloori-2-kinoliini, 6-etoksi-2-kinoliini, 6-hydroksi-2-kinoliini, 6-nitro-2-kinoliini, 6-asetyyliamino-2-kinoliini, 6-dimetyyliaminokarbonyyli-2-kinoliini, 8-fluori-2-kinoliini ja vastaavat), 4-kinoliinisarjasta (esimerkiksi 4-kinoliini, 6-metoksi-4-kinoliini, 6-asetyyliamino-4-kinoliini, 8-kloori-4-kinoliini, 6-trifluorimetyyli-4-kinoliini ja vastaavat), 1-isokinoliinisarjasta (esimerkiksi 1-isokinoliini, 6-metoksi-1-isokinoliini, 6-kloori-1-isokinoliini ja vastaavat), 3,3-dialkyyli-indoleniinisarjasta (esimerkiksi 3,3-dimetyyli-indoleniini, 3,3,7-trimetyyli-indoleniini, 5-kloori-3,3-dimetyyli-indoleniini, 5-etoksikarbonyyli-3,3-dimetyyli-indoleniini, 5-nitro-3,3-dimetyyli-indoleniini, 3,3-dimetyyli-4,5-fenyleeni-indoleniini, 3,3-dimetyyli-6,7-fenyleeni-indoleniini, 5-asetyyliamino-3,3-dimetyyli-indoleniini, 5-dietyyliamino-3,3-dimetyyli-indoleniini, 5-metaanisulfonyyliamino-3,3-dimetyyli-indoleniini, 5-bentsoyyliamino-3,3-dimetyyli-indoleniini ja vastaavat), imidatsolisarjasta (esimerkiksi imidatsoli, 1-alkyyli-4-fenyyli-imidatsoli, 1-alkyyli-4,5-dimetyyli-imidatsoli ja vastaavat), bentsimidatsolisarjasta (esimerkiksi bentsimidatsoli, 1-alkyylibentsimidatsoli, 1-alkyyli-5-trifluoribentsimidatsoli, 1-alkyyli-5-klooribentsimidatsoli, 1-alkyyli-5-sulfamoyylibentsimidatsoli, 1-aryyli-5-metoksikarbonyylibentsimidatsoli, 1-alkyyli-5-asetyyliaminobentsimidatsoli, 1-alkyyli-5-nitro-bentsimidatsoli, 1-alkyyli-5-dietyyliaminobentsimidatsoli, 1-alkyyli-5-pentyylioksibentsimidatsoli ja vastaavat), naftimidatsolisarjasta (esimerkiksi 1-alkyyli-α-naftimidatsoli, 1-alkyyli-5-metoksi-ß-naftimidatsoli ja vastaavat) ja vastaavat renkaat.

Tapauksissa joissa Z_2 on pyridiinirengas, esimerkkejä substituenteista R_{4A} ja R_{5A}, jotka voivat olla läsnä renkaassa, ovat

mm. halogeeniatomi (edullisesti klooriatomi), alkyyliryhmä (edullisesti alkyyliryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia), ja alkoksikarbonyyliryhmä (edullisesti metoksikarbonyyliryhmä).

Sopivia esimerkkejä substituenteista, jotka voivat olla läsnä L_1-substituoidussa metiiniryhmässä, ovat mm. alkyyliryhmä (esimerkiksi metyyli, etyyli, butyyli ja vastaavat), aryyliryhmä (esimerkiksi fenyyli, tolyyli ja vastaavat), halogeeniatomi (esimerkiksi kloori, bromi, fluori ja jodi), tai alkoksiryhmä (esimerkiksi metoksi, etoksi ja vastaavat), ja sopivia renkaita, jotka ovat muodostuneet L_1:n ja R_3:n yhdistelmästä, ovat mm. 5-jäseninen heterosyklinen rengas (esimerkiksi pyrroliinirengas ja vastaavat) ja 6-jäseninen heterosyklinen rengas (esimerkiksi tetrahydropyridiinirengas, oksatsiinirengas ja vastaavat).

Käsite "farmaseuttisesti hyväksyttävä anioni" Q, joka tarvitaan sähkövarauksen tasapainoon edellä olevissa yhdisteissä, tarkoittaa ionia, annettaessa isännälle, joka on alistettu keksinnön mukaiselle hoitomenetelmälle, joka ioni on ei-toksista ja joka tekee edellä olevat yhdisteet vesipohjaisiin järjestelmiin liukoisiksi.

Sopivia esimerkkejä Q:n edustamista farmaseuttisesti hyväksyttävistä anioneista ovat mm. halogenidit kuten kloridi, bromidi ja jodidi, sulfonaatit kuten alifaattiset ja aromaattiset sulfonaatit, esimerkiksi metaanisulfonaatti, trifluorimetaanisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, naftaleenisulfonaatti, 2-hydroksietaanisulfonaatti ja vastaavat, sulfamaatit kuten sykloheksaanisulfamaatti, sulfaatit kuten metyylisulfaatti ja etyylisulfaatti, bisulfaatit, boraatit, alkyyli- ja dialkyylifosfaatit kuten dietyylifosfaatti ja metyylivetyfosfaatti, pyrofosfaatit kuten trimetyylipyrofosfaatti ja dietyylivetypyrofosfaatti, karboksylaatit, edullisesti karboksi- ja hydroksisubstituoidut karboksylaatit ja karbonaatit. Edullisia esimerkkejä

farmaseuttisesti hyväksyttävistä anioneista ovat mm. kloridi, asetaatti, propionaatti, valeraatti, sitraatti, maleaatti, fumaraatti, laktaatti, sukkinaatti, tartraatti ja bentsoaatti.

Erityisesti ovat edullisia yleisen kaavan I - V mukaiset yhdisteet, joissa Y_1 on rikkiatomi. Erityisen edullisia yleisen kaavan I - V mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa Y_1 on rikkiatomi ja L_1 on =CH-.

Erityisen edullisia yleisten kaavojen I - IV mukaisia yhdisteitä ovat seuraavat:

Kaavan IIA mukaisissa yhdisteissä X_1 on O, S, Se, -CH=CH-, $-C(CH_3)_2-$, $-NCH_3-$, $-NCH_2CH_3-$, tai -N(fenyyli)-; X_2 on O, S, Se, -CH=CH-, $-C(CH_3)_2-$; Y_1 on O, S, Se, $-NCH_3-$, $-NCH_2CH_3-$, tai -N(fenyyli)-; R_{1A}, R_{2A} ja R_{3A}, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kukin vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, alkoksiryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, fenyyliryhmä, fenoksiryhmä tai alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2 - 6 hiiliatomia; ja Z_2 on atominen ryhmä, joka on välttämätön tiatsoli-, bentsotiatsoli-, naftotiatsoli-, bentsoksatsoli-, naftoksatsoli-, bentsoselenatsoli-, tiatsoliini-, 2-pyridiini-, 4-pyridiini-, 2-kinoliini-, 4-kinoliini- tai 3,3-dimetyyli-indoleniinirenkaan muodostamiseksi, ja edullisempia ovat ne yhdisteet, joissa X_1 on O, S tai -CH=CH-; X_2 on O, S, Se, tai -CH=CH-; Y_1 on S, ja Z_2 on atominen ryhmä, joka on välttämätön edellä olevien renkaiden muodostamiseksi 3,3-dimetyyli-indoleniinirengasta lukuun ottamatta, edullisimpia ovat ne yhdisteet, joissa X_1 on S tai O; ja ainakin yksi ryhmistä R_{1A}, R_{2A} ja R3A on vetyatomi.

Kaavan IIB mukaisissa yhdisteissä, R_1 ja R_3 jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin metyyli, etyyli, propyyli tai butyyli; R_2 on metyyli, etyyli, allyyli tai fenyyli; R_{1A} ja R_{2A}, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin

metyyli, metoksi, klooriatomi tai metoksikarbonyyli; R_{4A} ja R_{5A}, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin metyyli, klooriatomi tai metoksikarbonyyli; Q on kloori-ioni, bromi-ioni, jodi-ioni tai asetaatti-ioni; ja k on 2.

Muista kuin edellä mainituista kaavan II mukaisista yhdisteistä edullisia ovat sellaiset, joissa X_1 on O, S tai $-NR_6-$; X_2 on O, S, Se tai -CH=CH-; Y_1 on O, S tai $-NR_7-$; R_1 ja R_3, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia; R_2 on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia tai aryyliryhmä, jossa on 6 - 8 hiiliatomia; R_6 ja R_7, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä tai aryyliryhmä; ja R_8 ja R_9, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin vetyatomi, alkyyliryhmä tai aryyliryhmä, edullisempia ovat ne yhdisteet, joissa X_1 on O, S, $-NCH_3-$, $-NCH_2CH_3-$ tai $NCH_2CH_2OCH_3-$; Y_1 on O, S, $-NCH_3-$, $-NCH_2CH_3-$ tai -N(fenyyli)-; R_8 ja R_9, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin vetyatomi tai metyyliryhmä.

Edullisia ovat myös kaavan II mukaiset yhdisteet, jossa X_1 on O, S tai $-NR_6-$; X_2 on O, S, Se tai -CH=CH-; Y_1 on S; R_1 ja R_3, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia; R_2 on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia tai aryyliryhmä, jossa on 6 - 8 hiiliatomia; R_6 ja R_7, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä tai aryyliryhmä; ja R_8 ja R_9 ovat liittyneet toisiinsa muodostamaan atomisen ryhmän, joka on välttämätön naftaleeni-, dihydronaftaleeni-, antraseeni- tai fenantreenirenkaan muodostamiseksi, edullisempia ovat yhdisteet, jossa X_1 on O tai S; R_8 ja R_9 ovat liittyneet toisiinsa muodostamaan atomisen ryhmän, joka on välttämätön naftaleeni- tai dihydronaftaleenirenkaan muodostamiseksi; ja Z_2 on atominen ryhmä, joka on välttämätön tiatsoli-, bentsotiatsoli-, naftotiatsoli-, bentsoksatsoli-, naftoksatsoli-, bentsoselenatsoli-, tiatsoliini-, 2-pyridiini-, 4-pyridiini-, 2-kinoliini- ja 4-kinoliinirenkaan

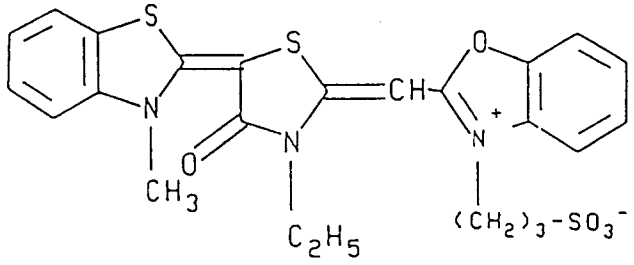
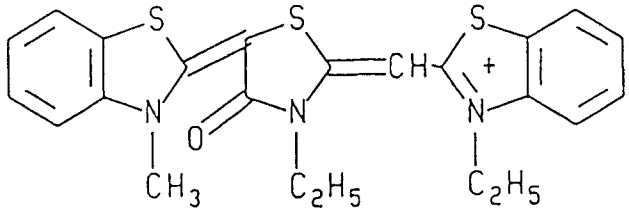
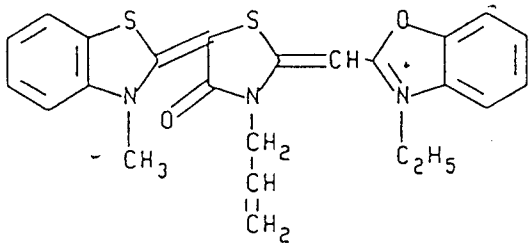
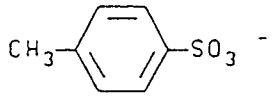
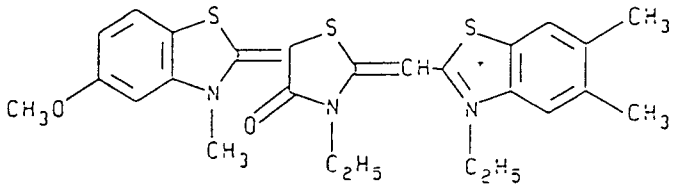
muodostamiseksi, edullisimpia ovat yhdisteet, joissa X_1 on S; X_2 on O, S tai -CH=CH-; R_1 on metyyli, etyyli tai propyyli; R_2 ja R_3, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin metyyli tai etyyli; R_8 ja R_9 ovat liittyneet yhteen muodostaen atomisen ryhmän, joka on välttämätön naftaleeni- tai dihydronaftaleenirenkaan muodostamiseksi; Z_2 on atominen ryhmä, joka on välttämätön tiatsoli-, bentsotiatsoli-, naftotiatsoli-, bentsoksatsoli-, naftoksatsoli-, bentsoselenatsoli-, tiatsoliini-, 2-pyridiini-, 4-pyridiini-, 2-kinoliini- ja 4-kinoliinirenkaan muodostamiseksi; ja k on 2, ja edullisimpia ovat myös yhdisteet, joissa X_1 on O; X_2 on O, S tai -CH=CH-; R_1 on metyyliryhmä; R_2 on metyyliryhmä; R_3 on metyyli- tai etyyliryhmä; R_8 ja R_9 ovat liittyneet yhteen muodostaen atomisen ryhmän, joka on välttämätön naftaleenirenkaan muodostamiseksi; Z_2 on atominen ryhmä, joka on välttämätön tiatsoli-, bentsotiatsoli-, naftotiatsoli-, bentsoksatsoli-, naftoksatsoli-, bentsoselenatsoli-, tiatsoliini-, 2-pyridiini-, 4-pyridiini-, 2-kinoliini- ja 4-kinoliinirenkaan muodostamiseksi; ja k on 2.

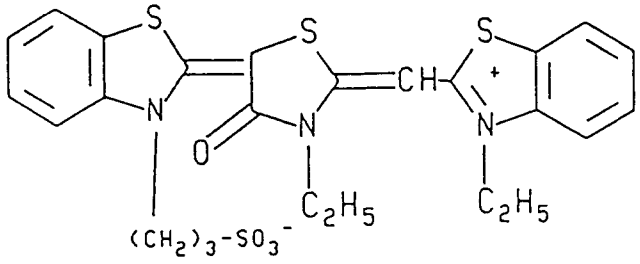
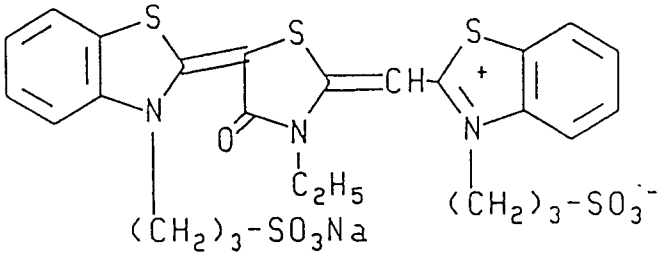
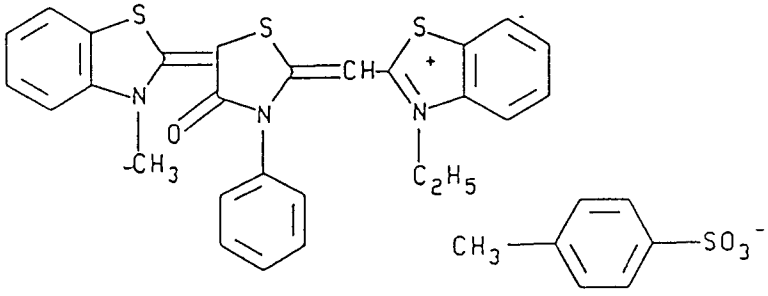
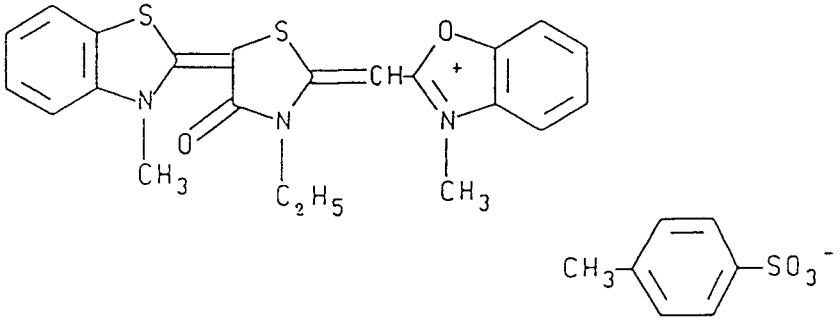
Kaavan III mukaisista yhdisteistä edullisimpia ovat yhdisteet, joissa X_1, X_2 ja Y^1 ovat S; R_1 ja R_2, jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat kumpikin alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; R_3 on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia; R_{10}, R_{11}, R_{12} ja R_{13} ovat vetyatomeja; Z_2 on atominen ryhmä, joka on välttämätön tiatsoli-, bentsotiatsoli- ja naftotiatsolirenkaan muodostamiseksi; L_1 on metiiniryhmä; k on 2; ja n on 0.

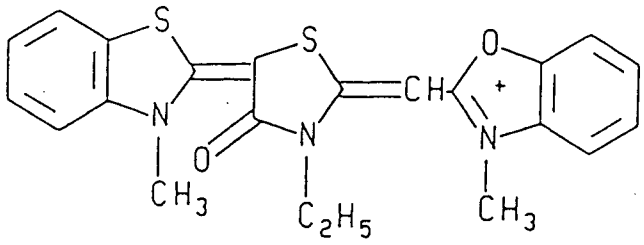
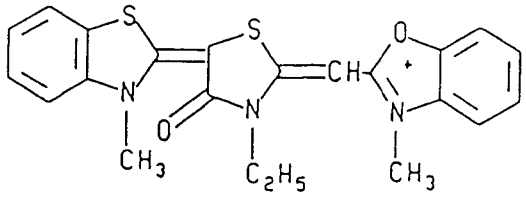
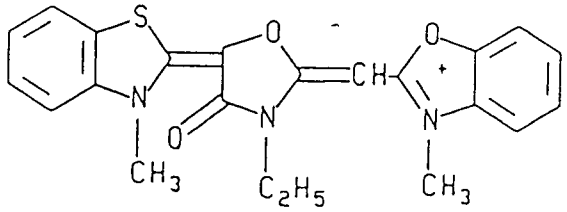
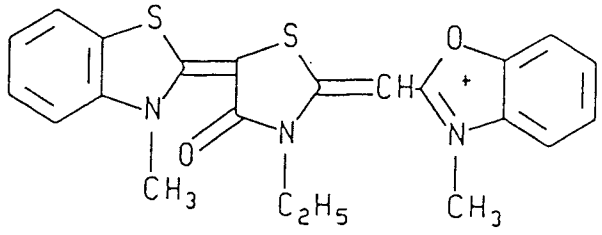
Kaavan IV mukaisista yhdisteistä edullisia ovat kaavojen IVA ja IVB mukaiset yhdisteet. Kaavan V mukaisista yhdisteistä edullisia ovat yhdisteet, joissa X_2 on O, S, Se tai -CH=CH-; Y_1 on S; R_1 ja R_3 ovat alkyyliryhmiä, joissa on 1 - 3 hiiliatomia; ja R_2 on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia.

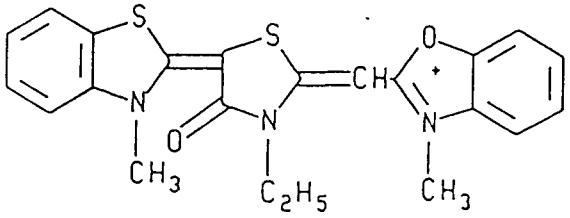
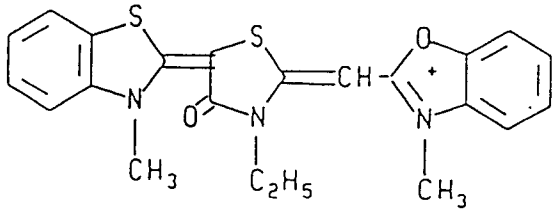
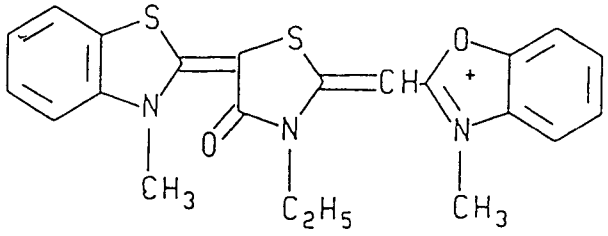
Edellä kuvatut kaavojen I - V mukaiset yhdisteet voidaan helposti valmistaa tunnetuista lähtöaineista menetelmien mukaisesti, jotka on kuvattu GB-patenttijulkaisuissa 489335 ja 487,051; US-patenttijulkaisuissa 2388963, 2454629 ja 2504468; /julkaisuissa: E.B. Knott et al, J. Chem. Soc., 4762 (1952); ja E.B. Knott, J. Chem. Soc., 949 (1955), jotka liitetään täten tähän viitteeksi.

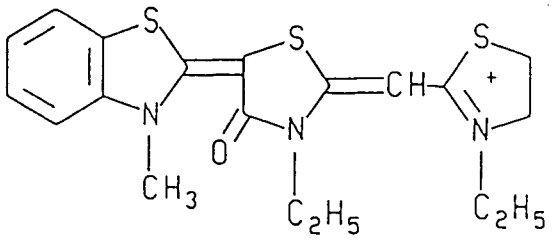
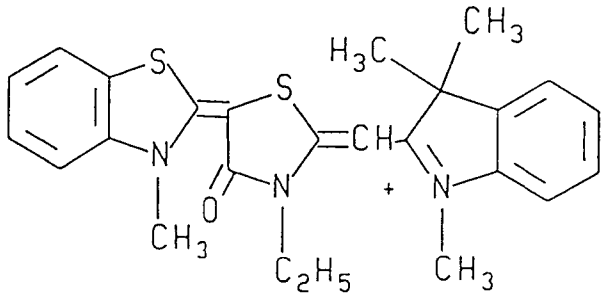
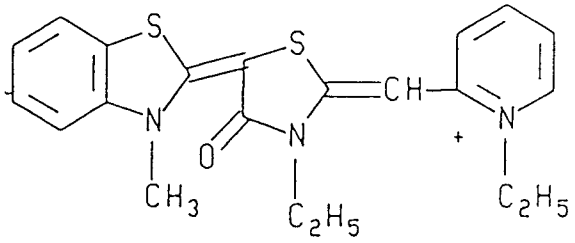
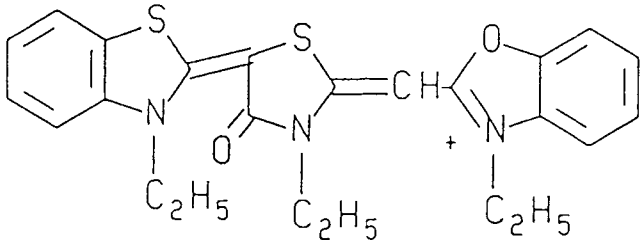
Tyypillisiä esimerkkejä yleisten kaavojen I - V mukaisista yhdisteistä, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisesti, ovat mm. seuraavat yhdisteet; keksinnön ei kuitenkaan katsoa rajoittuvan näihin yhdisteisiin.

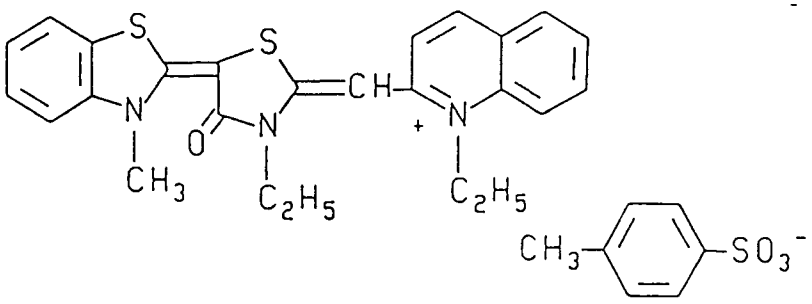
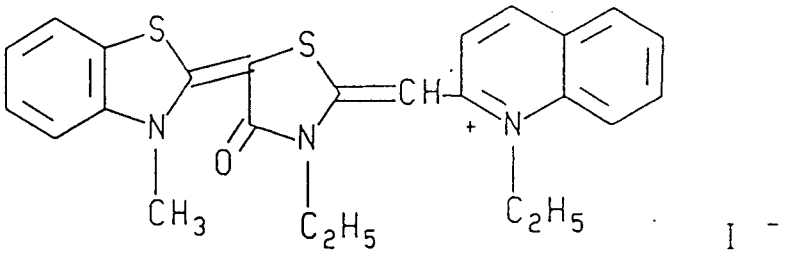
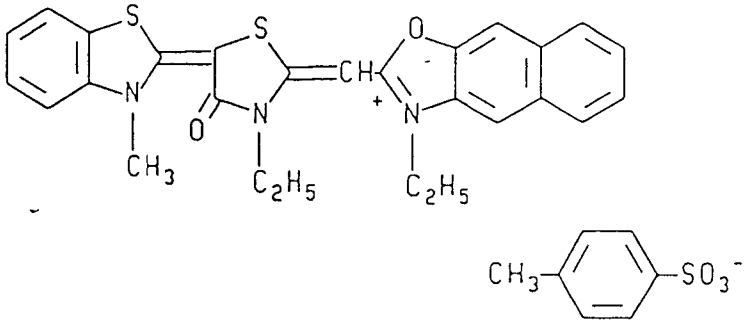
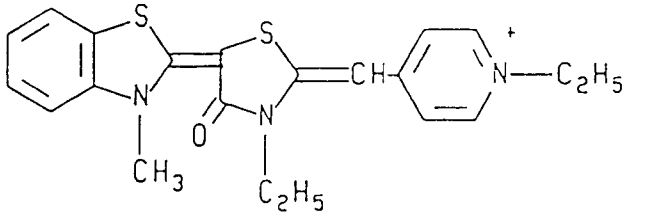
Yhdiste no.	Rakenne
1	
2	 I⁻
3	 
4	 I⁻

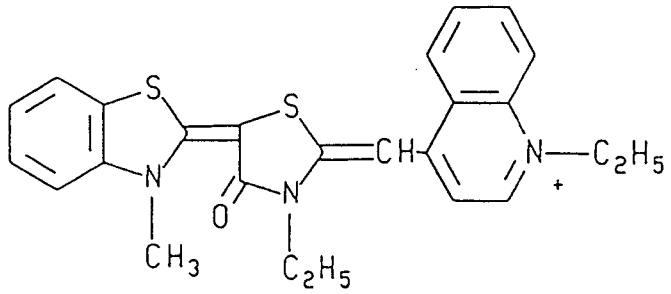
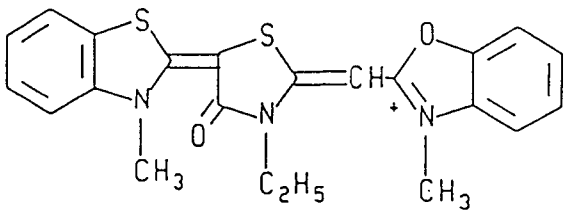
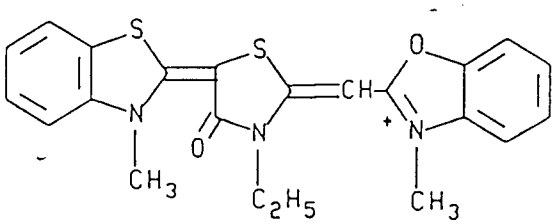
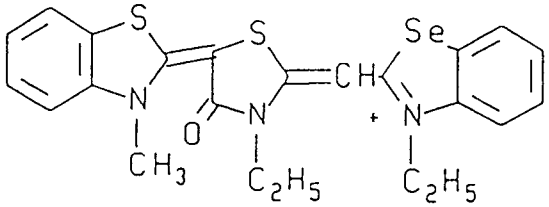
Yhdiste no.	Rakenne
5	
6	
7	
8	

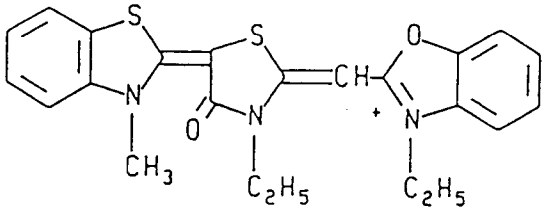
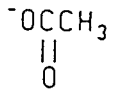
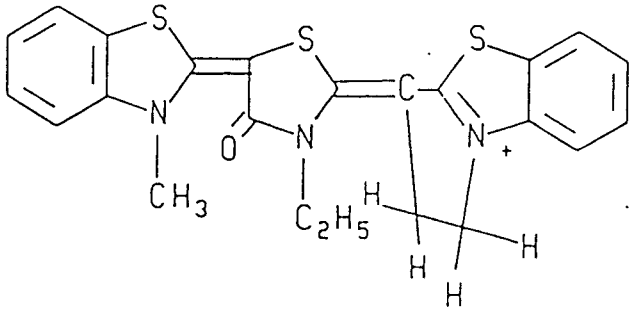
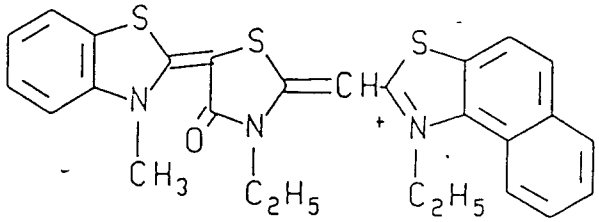
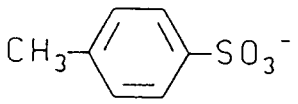
Yhdiste no.	Rakenne
9	 $CH_3OSO_3^-$
10	 ClO_4^-
11	 PF_6^-
12	 BF_4^-

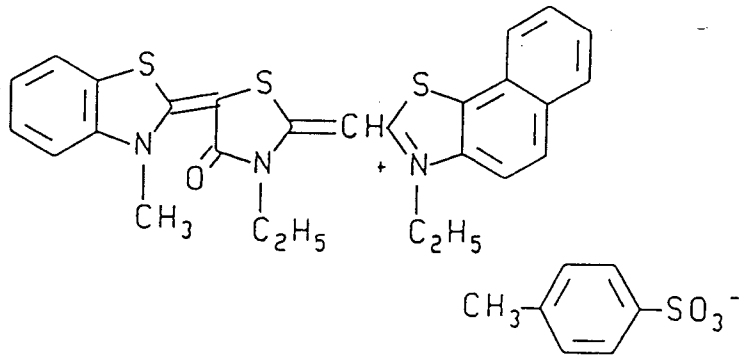
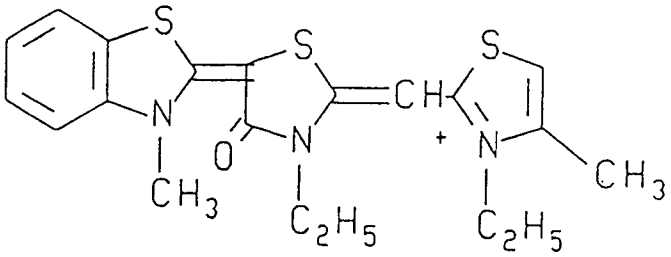
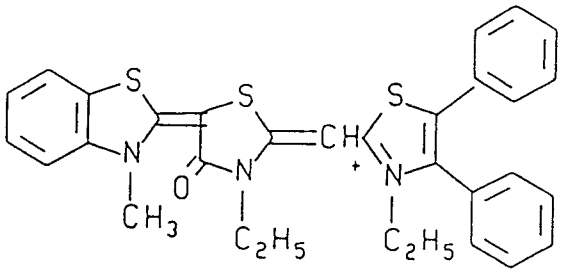
Yhdiste no.	Rakenne
13	 Cl^-
14	 Br^-
15	 I^-

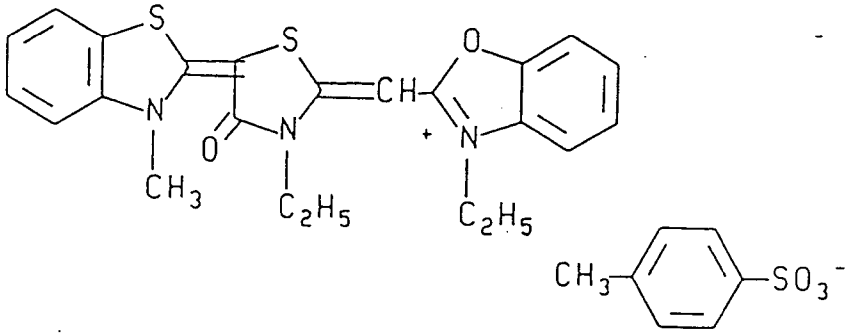
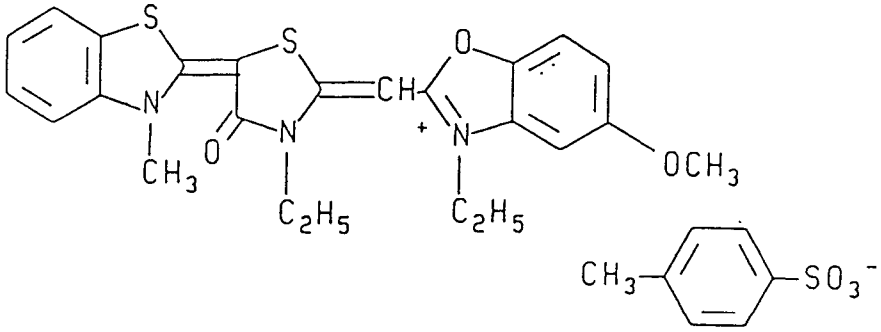
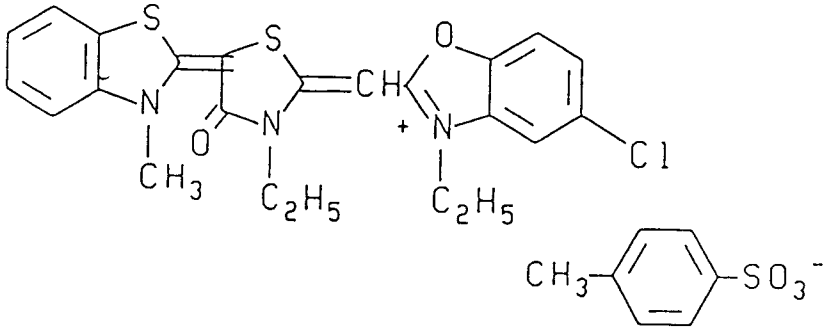
Yhdiste no.	Rakenne
16	 I^-
17	 Br^-
18	 I^-
19	 I^-

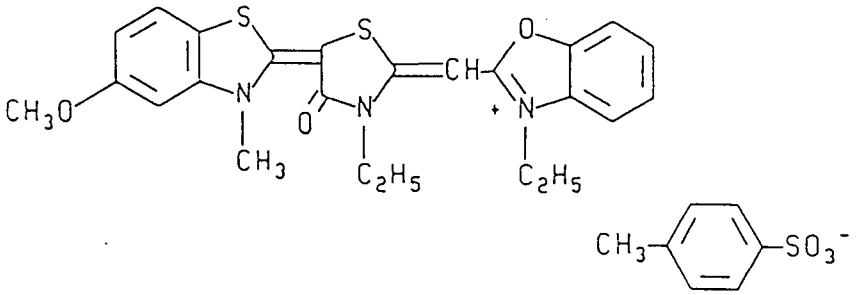
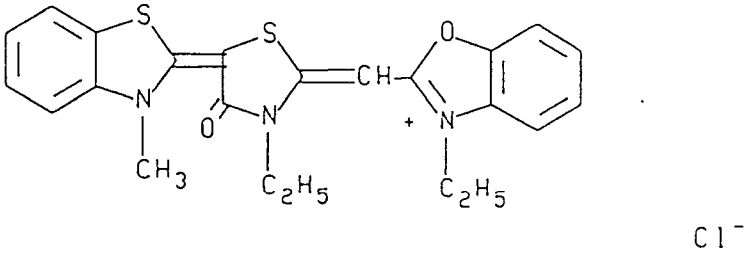
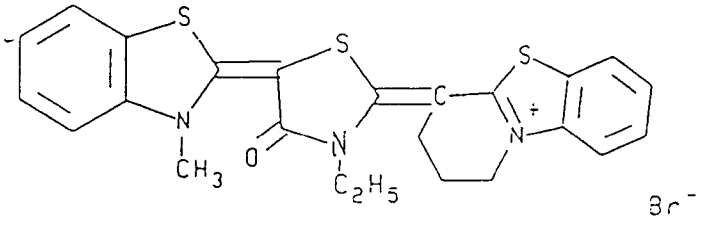
Yhdiste no.	Rakenne
20	
21	
22	
23	

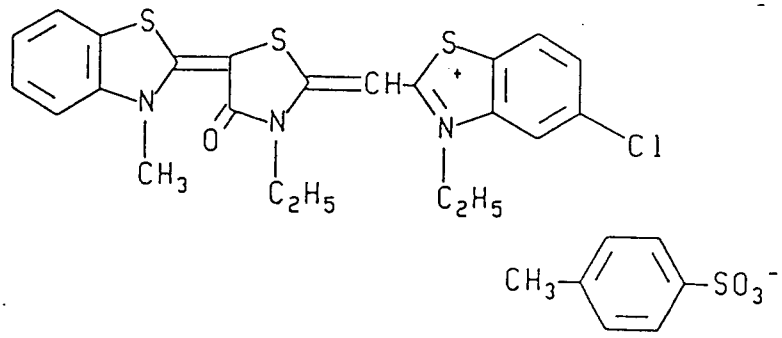
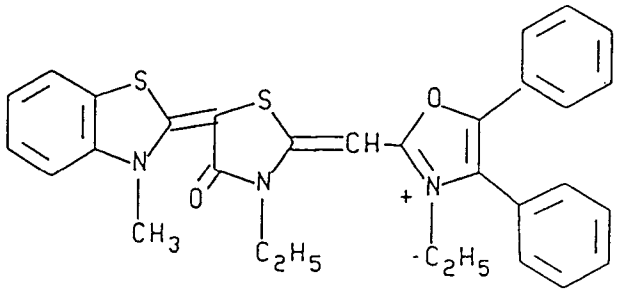
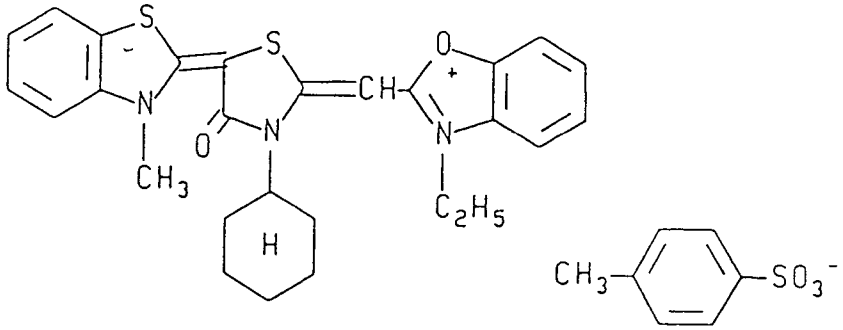
Yhdiste no.	Rakenne
24	
25	
26	
27	

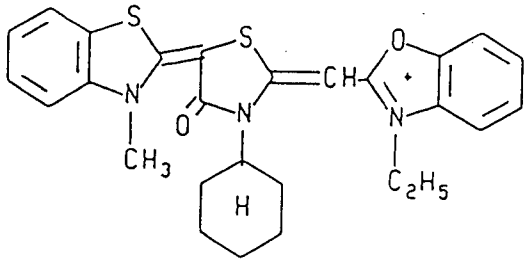
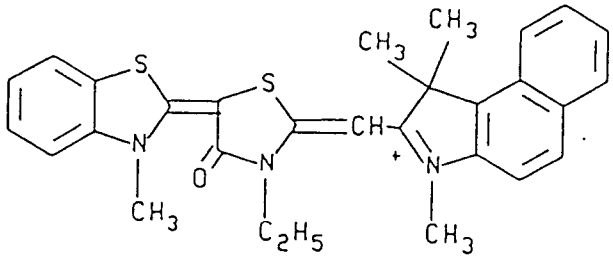
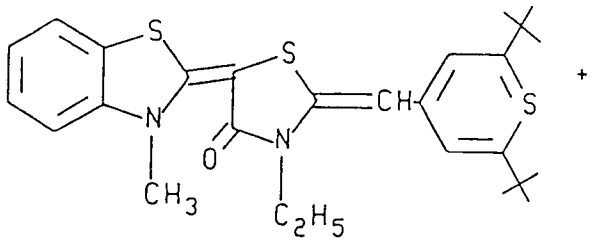
Yhdiste no.	Rakenne
28	 
29	
30	 

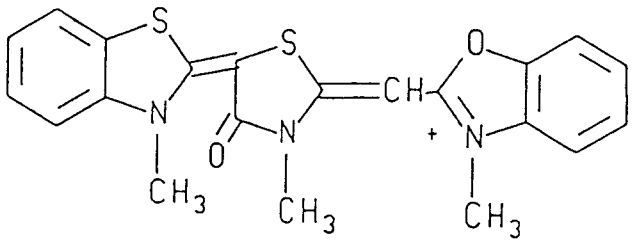
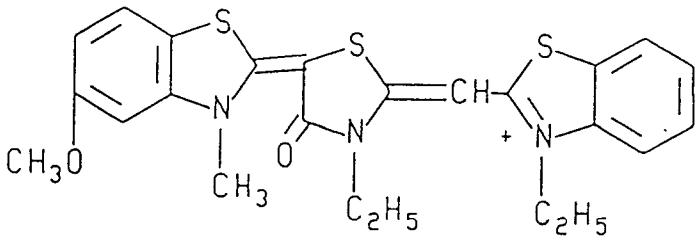
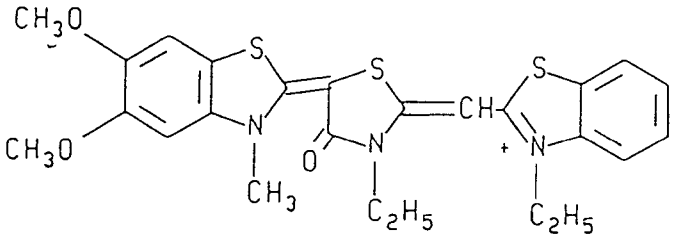
Yhdiste no.	Rakenne
31	
32	
33	

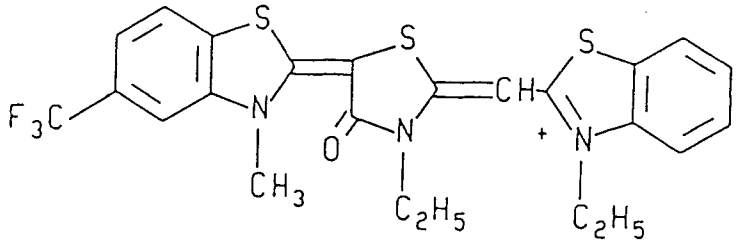
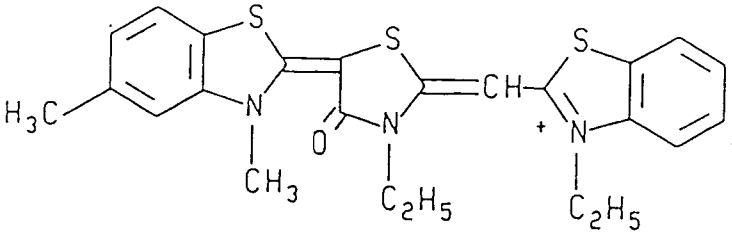
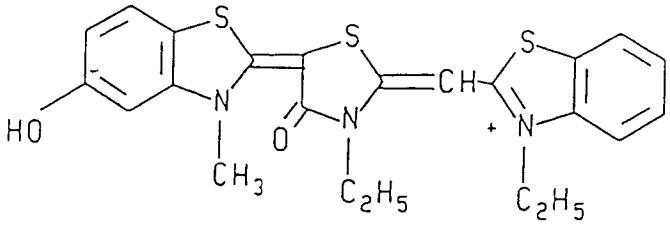
Yhdiste no.	Rakenne
34	
35	
36	

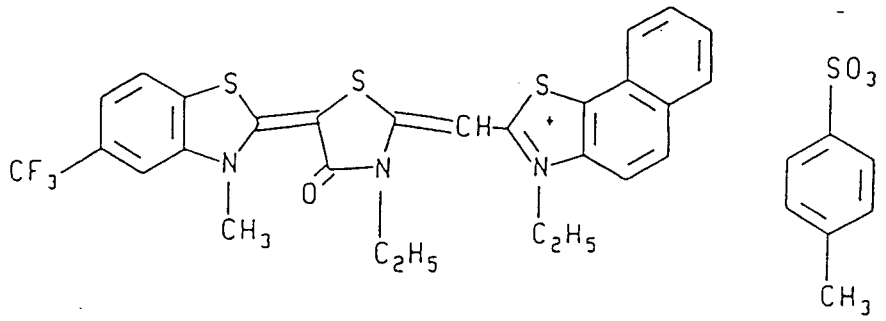
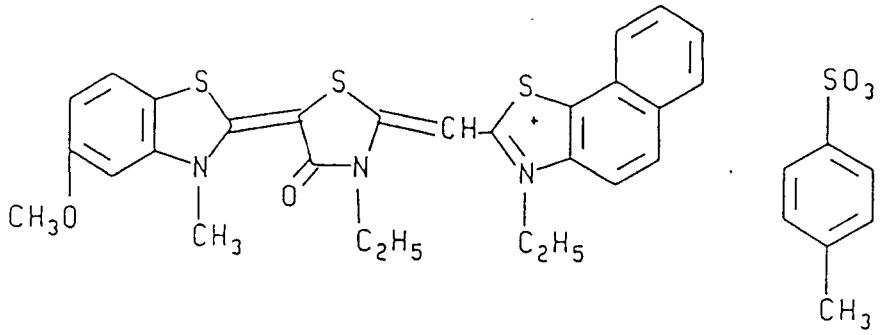
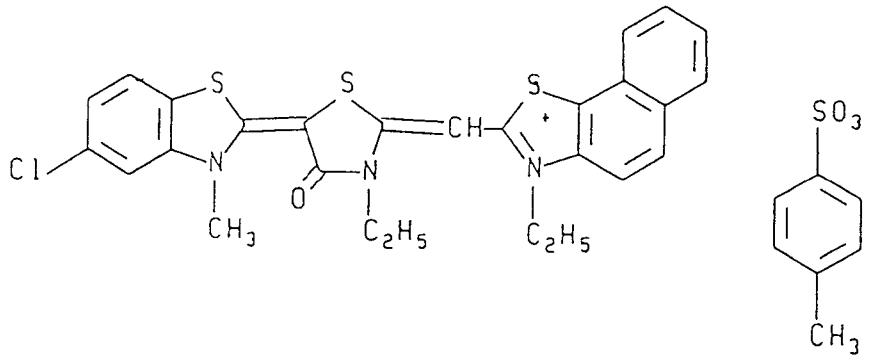
Yhdiste no.	Rakenne
37	
38	
39	

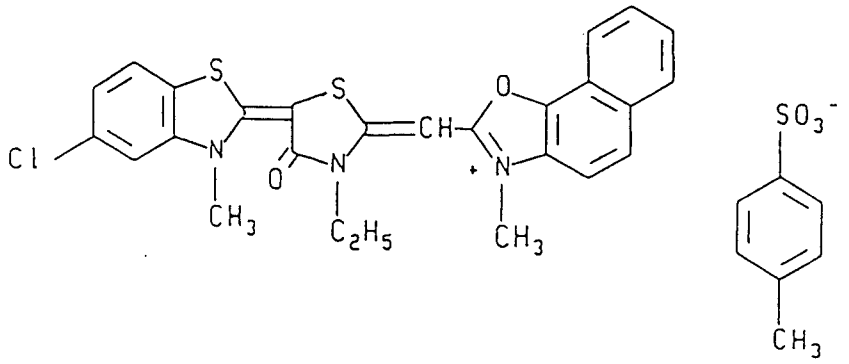
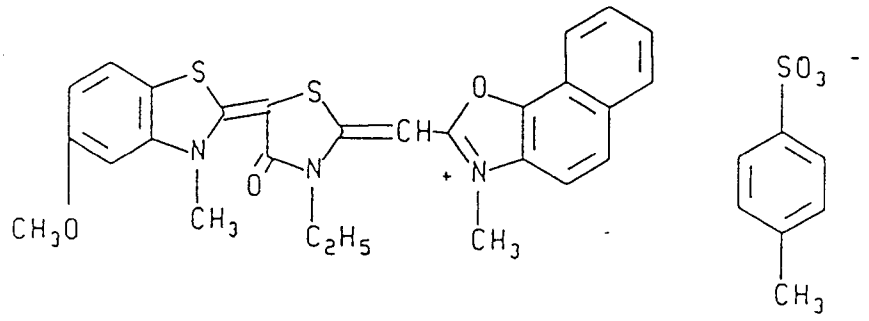
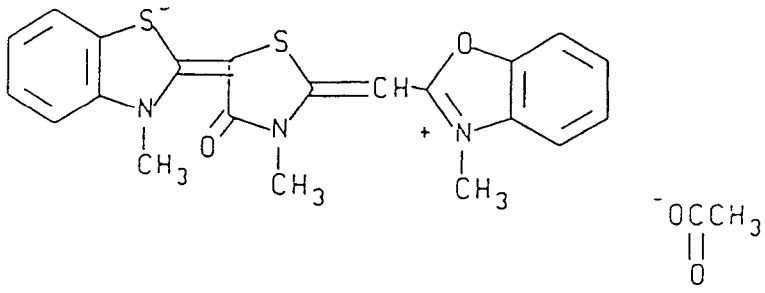
Yhdiste no.	Rakenne
40	
41	
42	

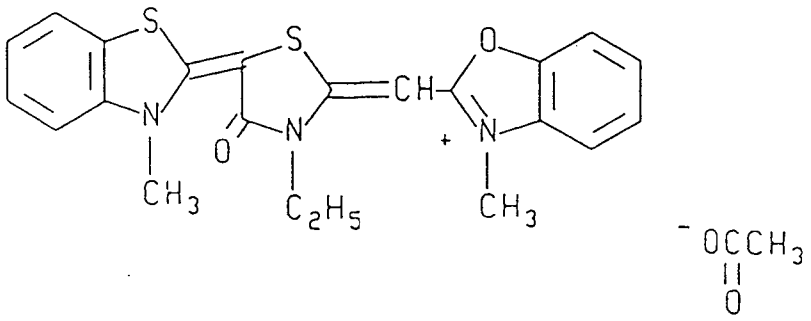
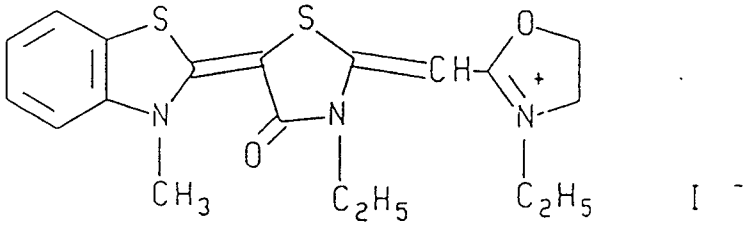
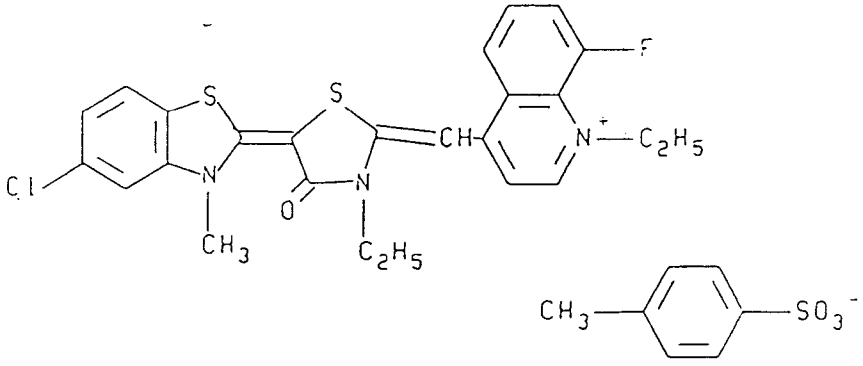
Yhdiste no.	Rakenne
43	
44	
45	

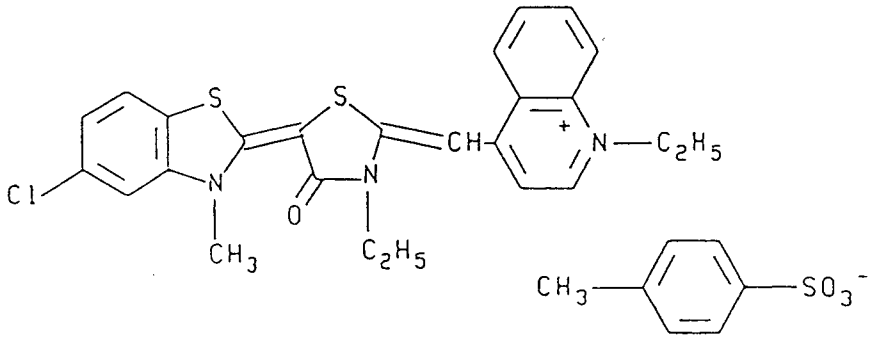
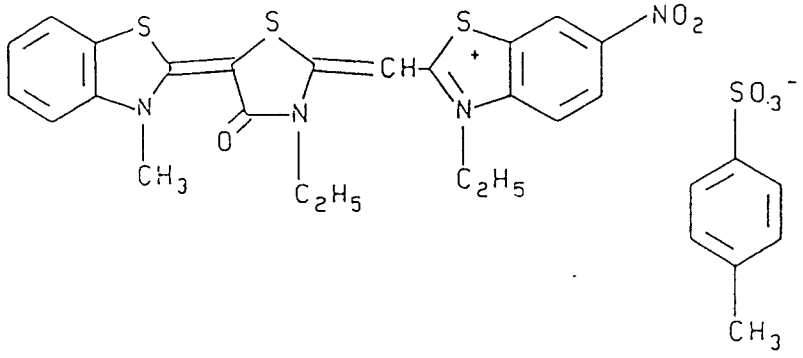
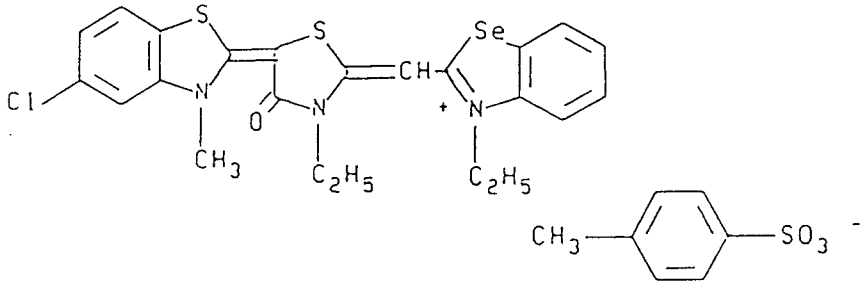
Yhdiste no.	Rakenne
46	 Cl^-
47	 I^-
48	 I^-

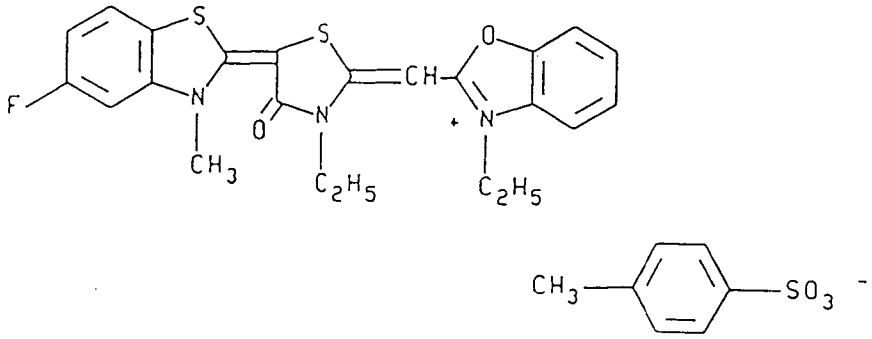
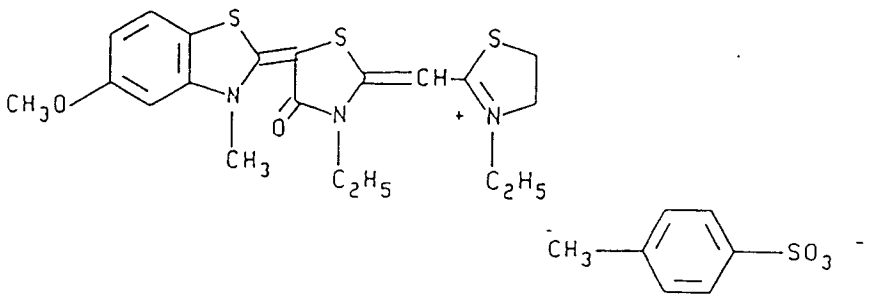
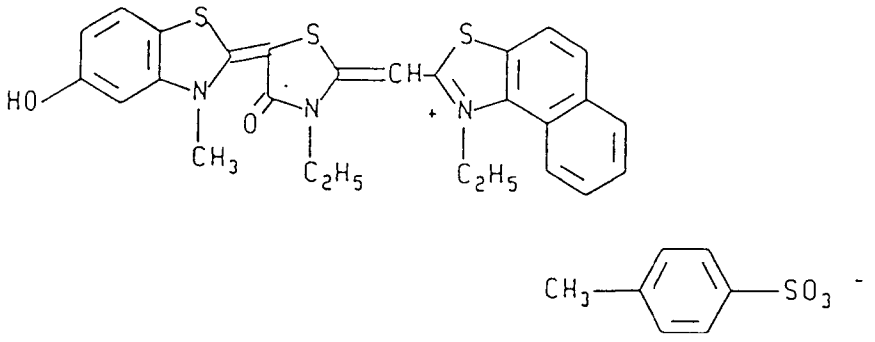
Yhdiste no.	Rakenne
49	 I -
50	 I -
51	 I -

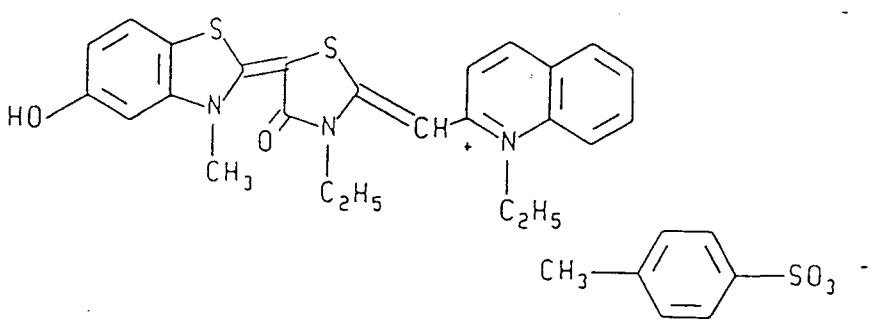
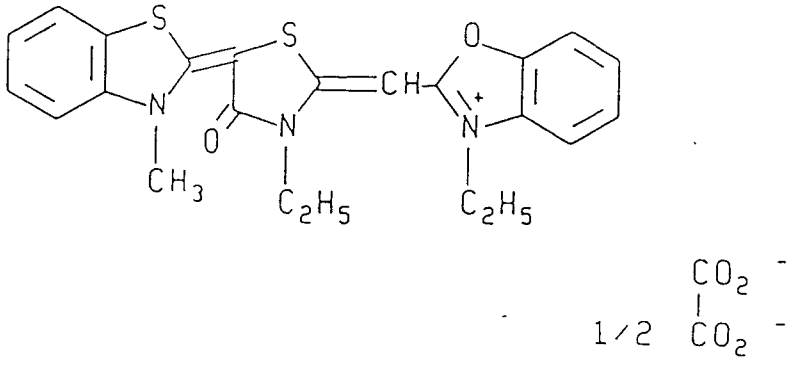
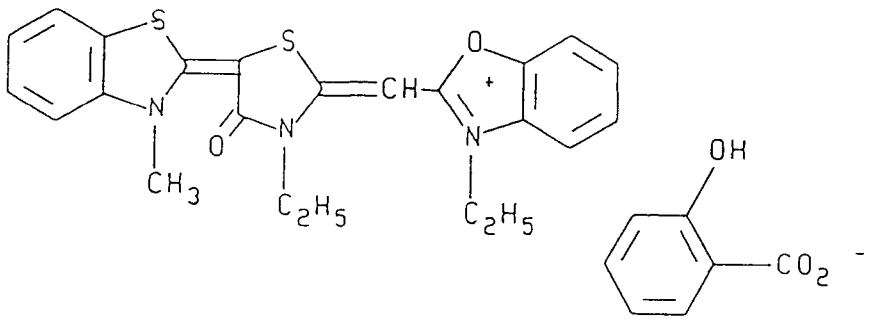
Yhdiste no.	Rakenne
52	
53	
54	

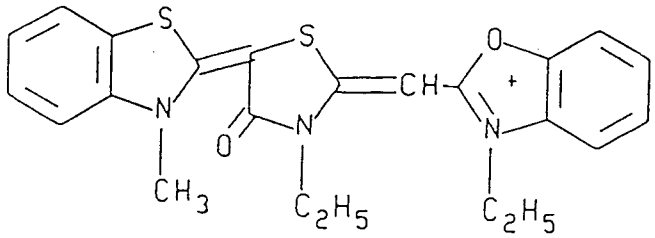
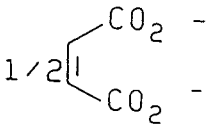
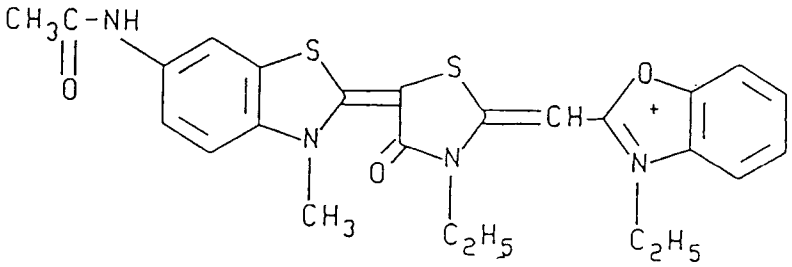
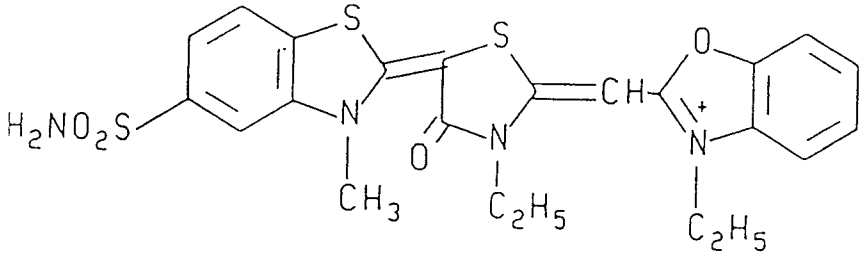
Yhdiste no.	Rakenne
55	
56	
57	

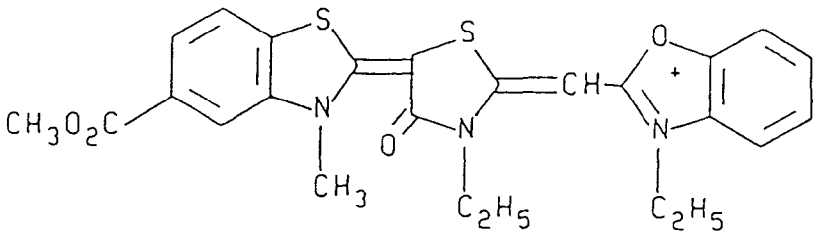
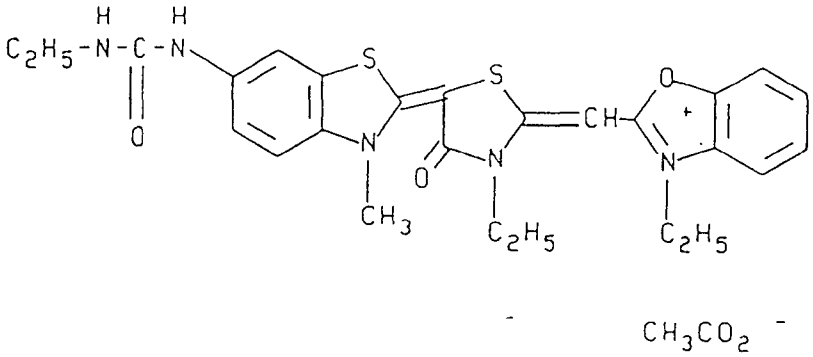
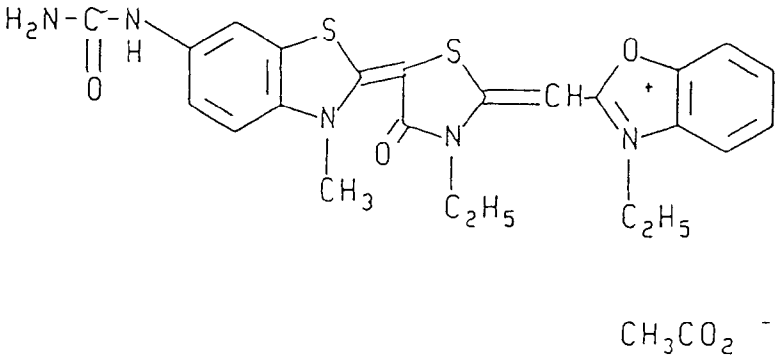
Yhdiste no.	Rakenne
58	
59	
60	

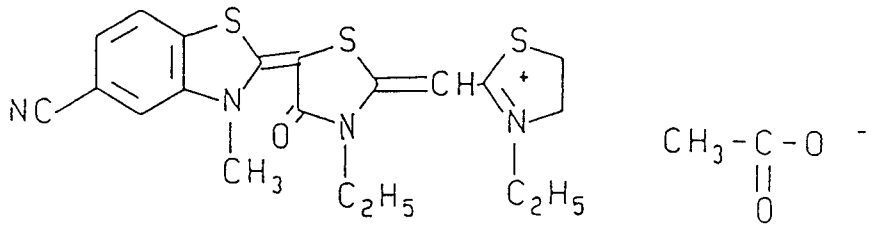
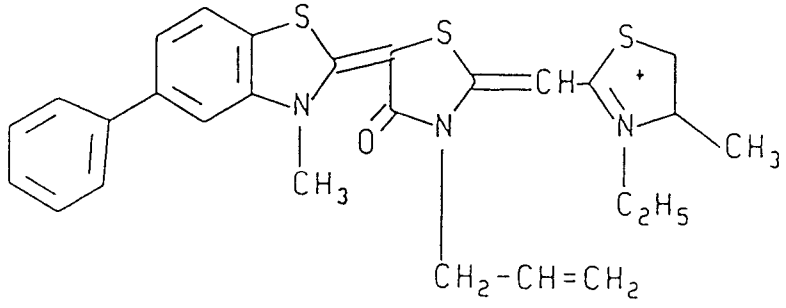
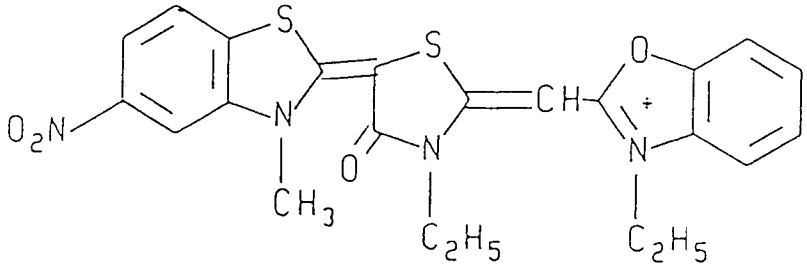
Yhdiste no.	Rakenne
61	
62	
63	

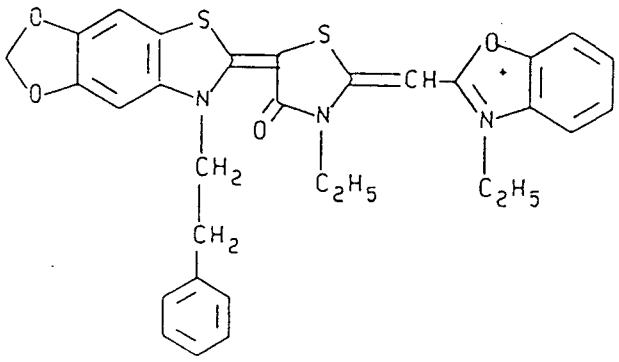
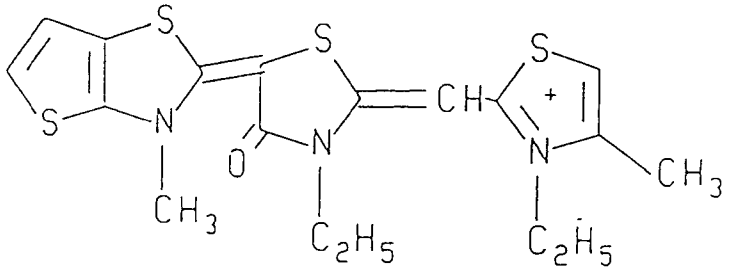
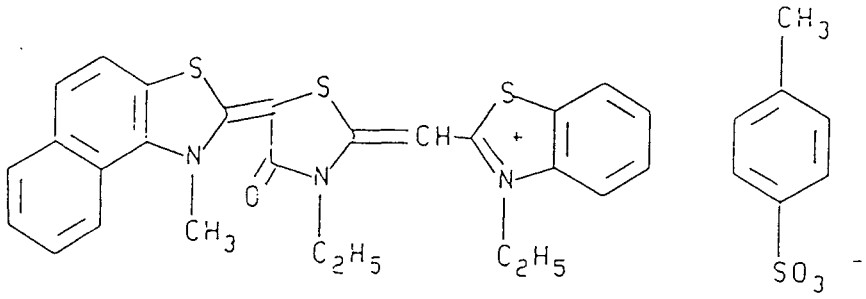
Yhdiste no.	Rakenne
64	
65	
66	

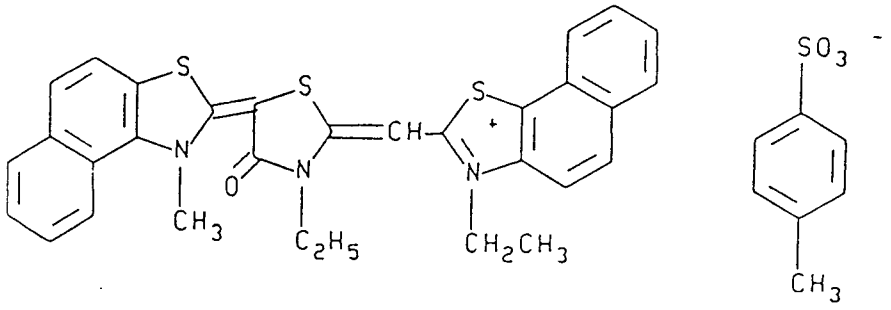
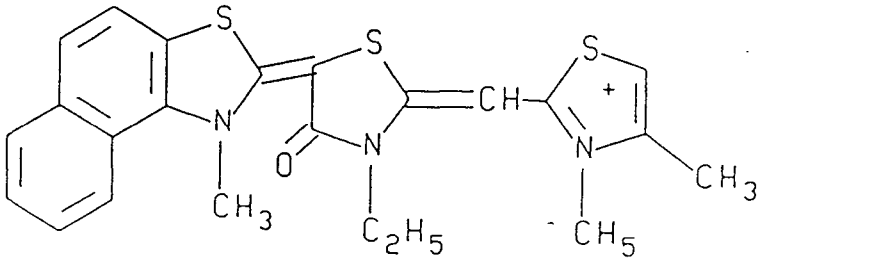
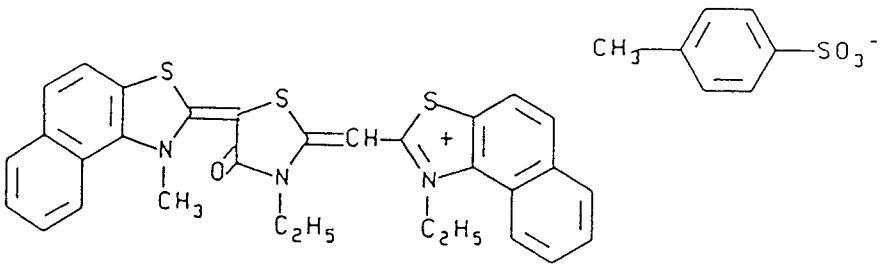
Yhdiste no.	Rakenne
67	
68	
69	

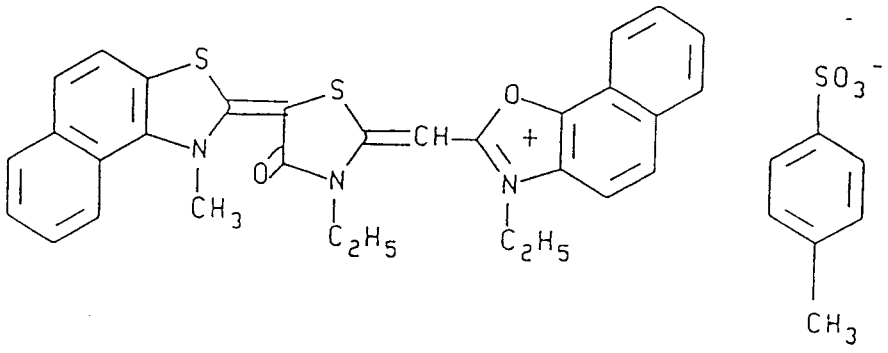
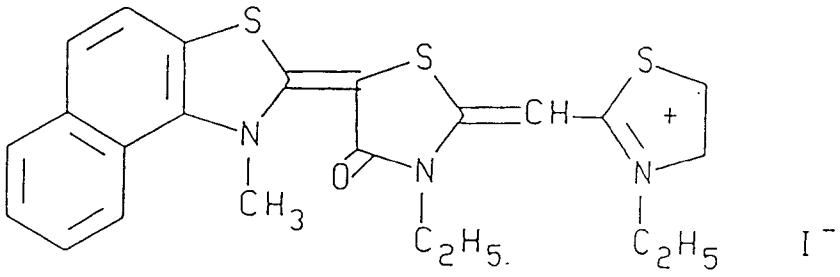
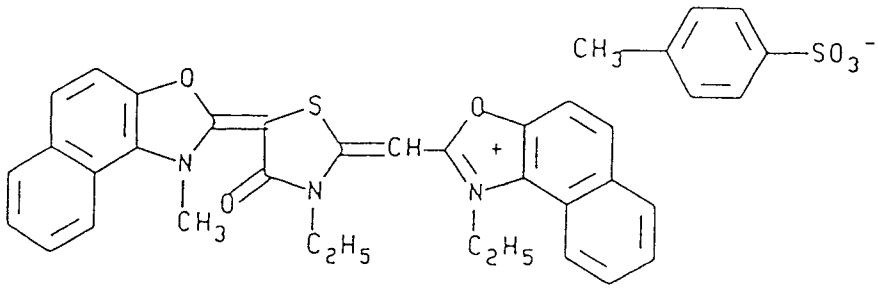
Yhdiste no.	Rakenne
70	 
71	
72	

Yhdiste no.	Rakenne
73	
74	
75	

Yhdiste no.	Rakenne
76	
77	
78	

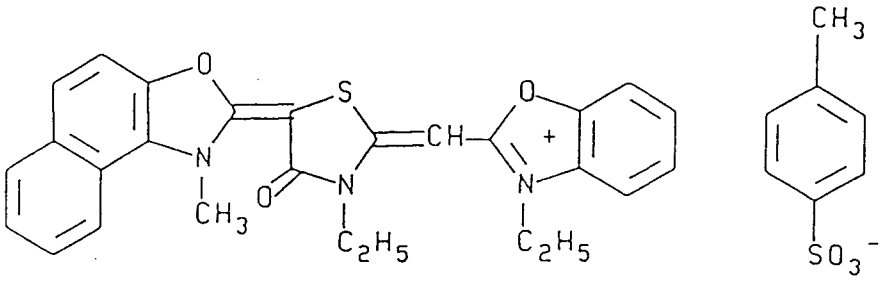
Yhdiste no.	Rakenne
79	 I⁻
80	 Cl⁻
81	

Yhdiste no.	Rakenne
82	
83	
84	

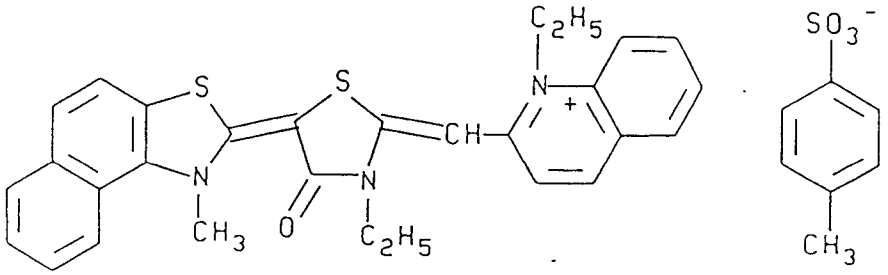
Yhdiste no.	Rakenne
85	
86	
87	

Yhdiste no.	Rakenne

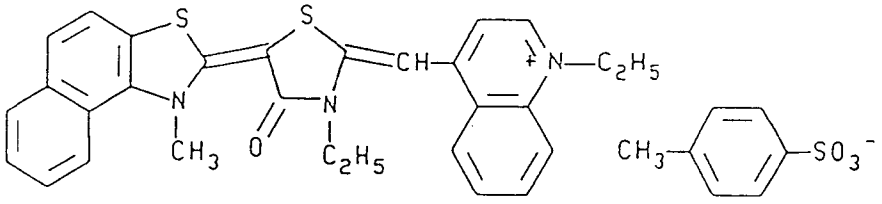
88

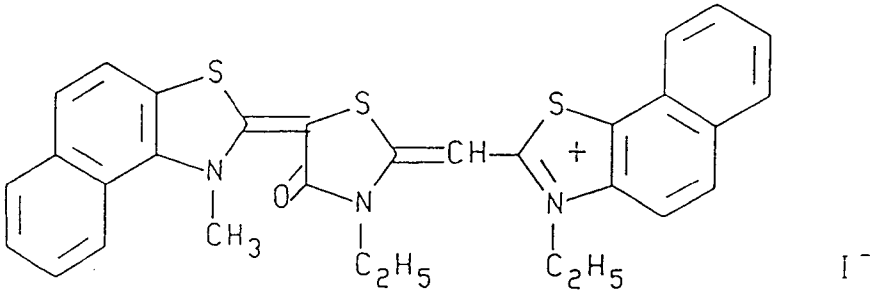
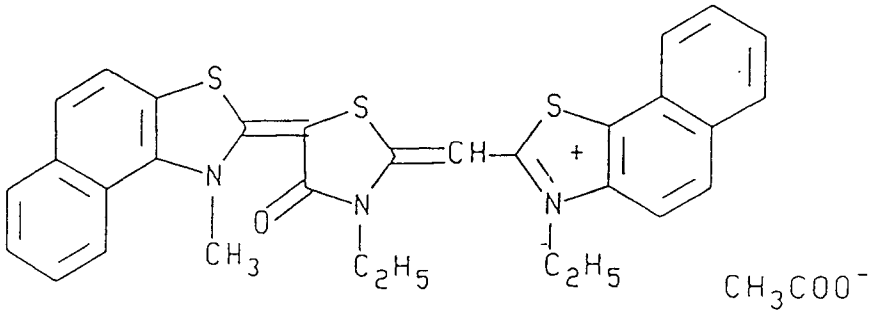
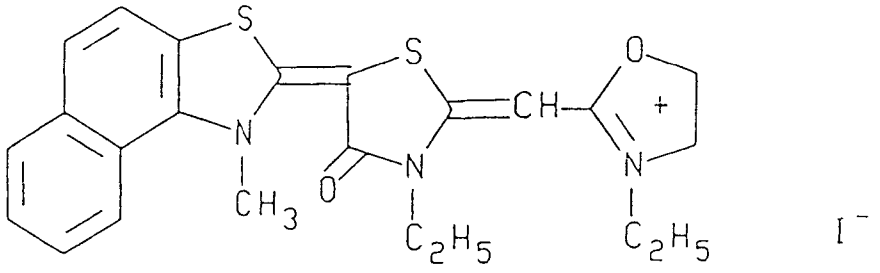


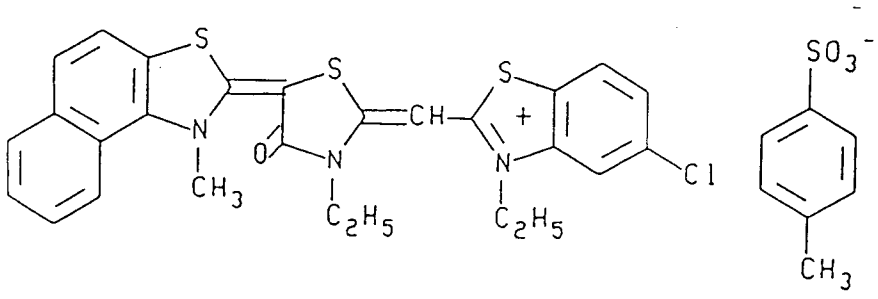
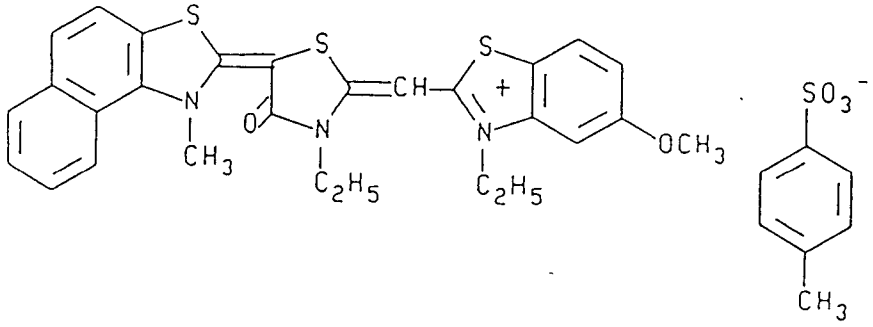
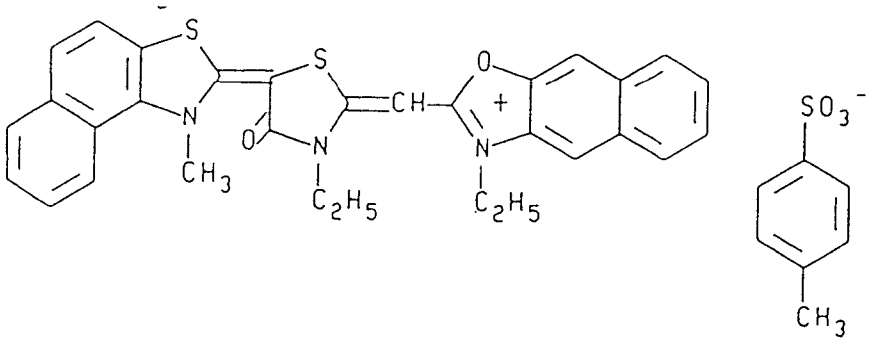
89

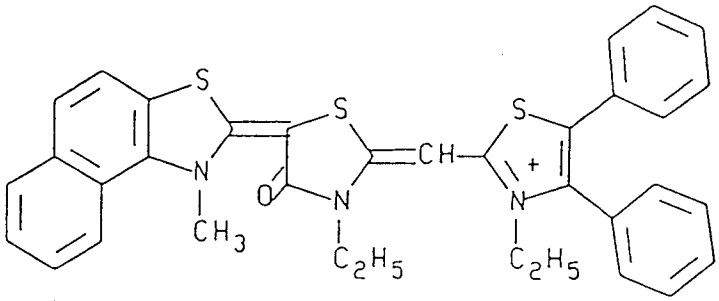
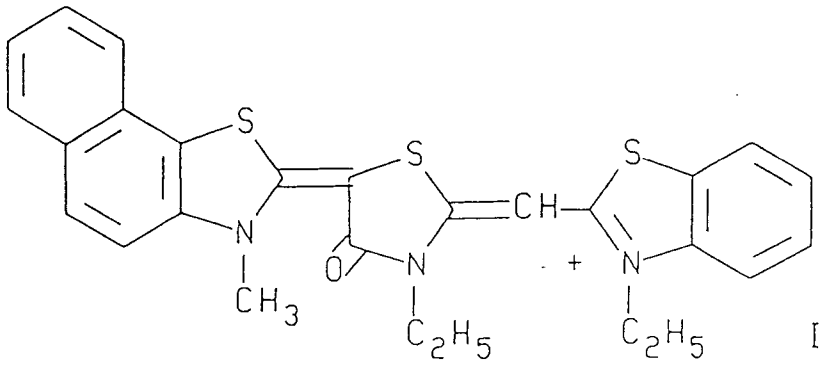
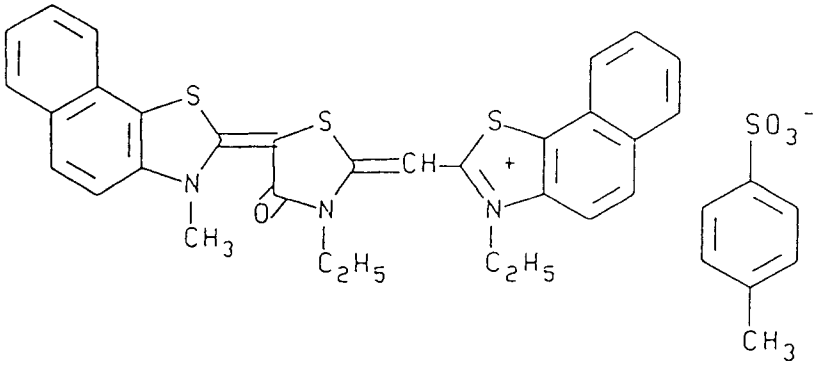


90



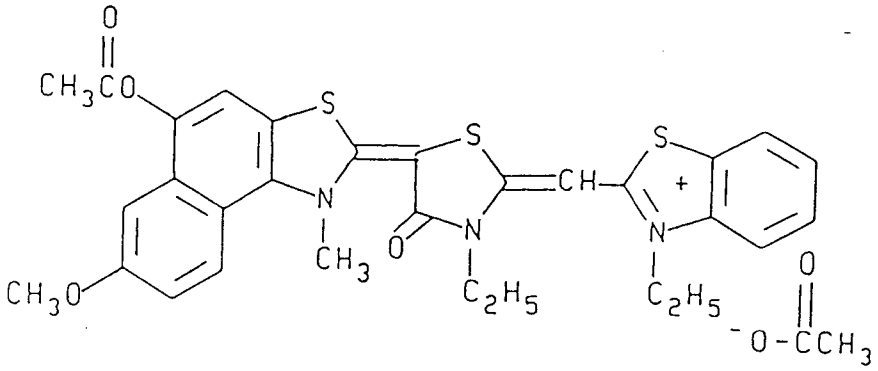
Yhdiste no.	Rakenne
91	
92	
93	

Yhdiste no.	Rakenne
94	
95	
96	

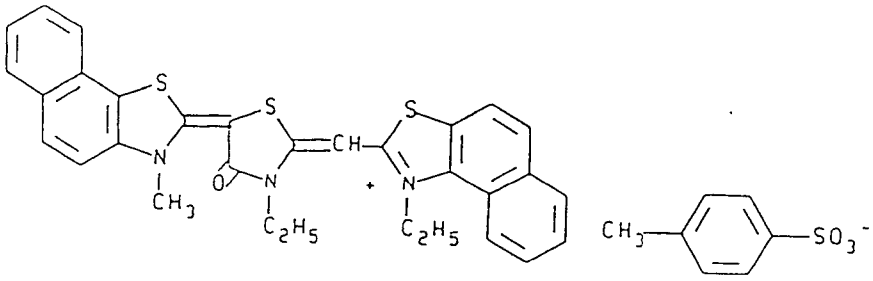
Yhdiste no.	Rakenne
97	
98	
99	

Yhdiste no. Rakenne

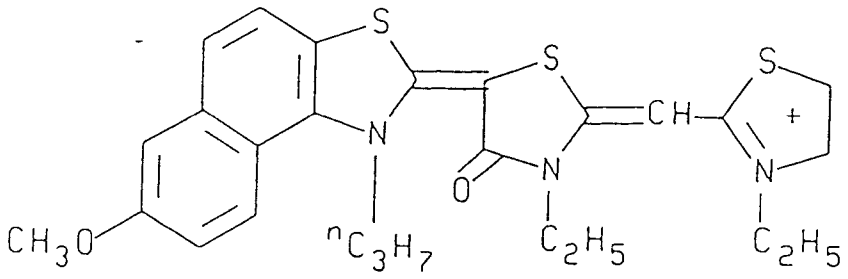
100

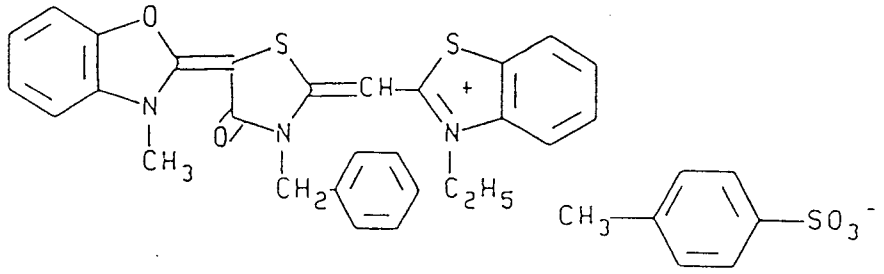
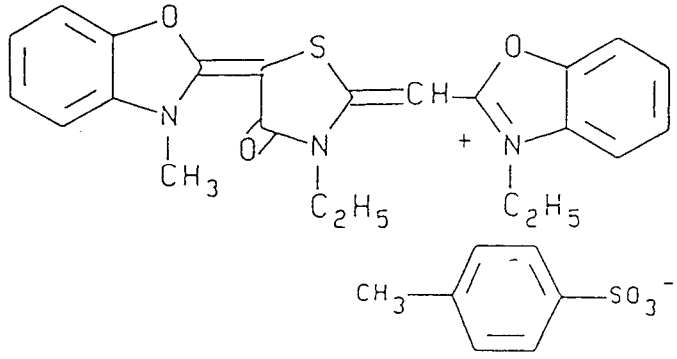
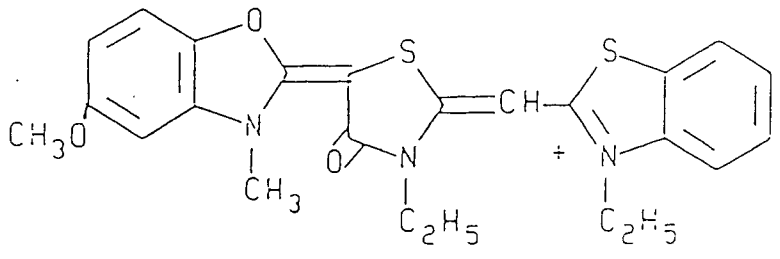


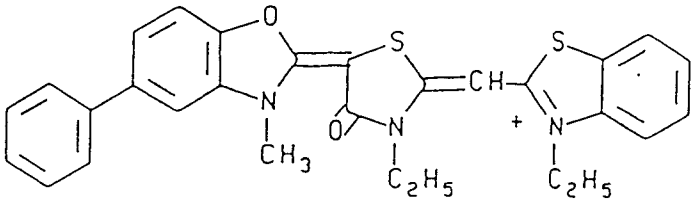
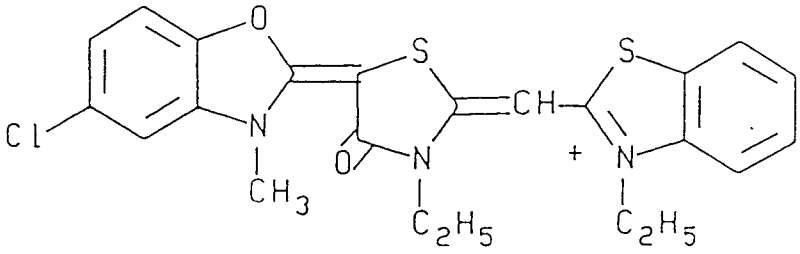
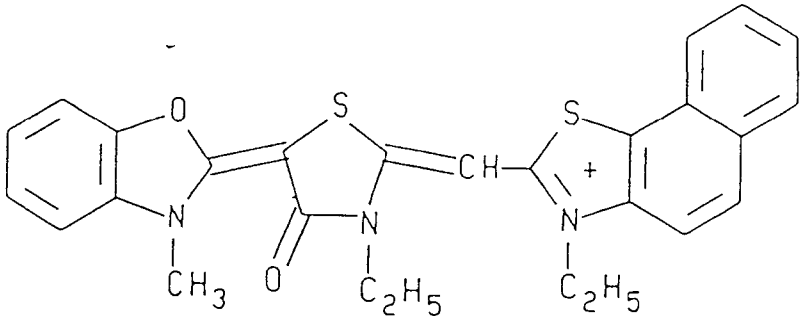
101

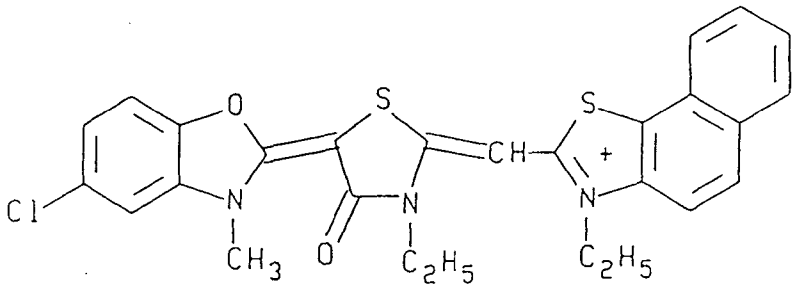
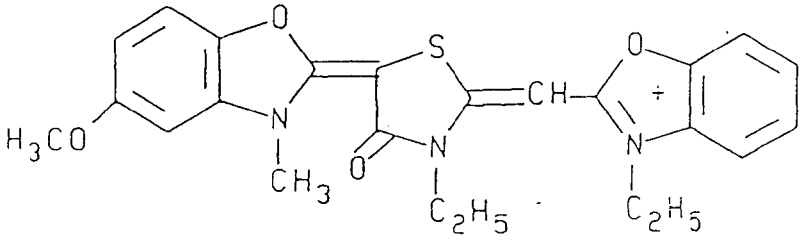
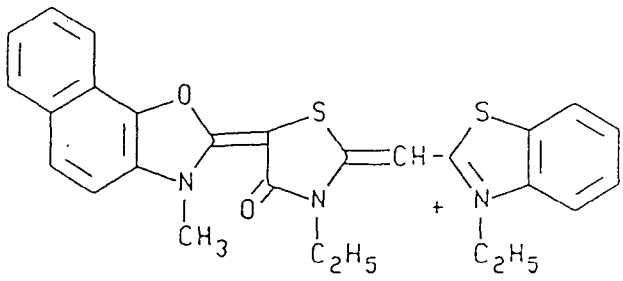


102



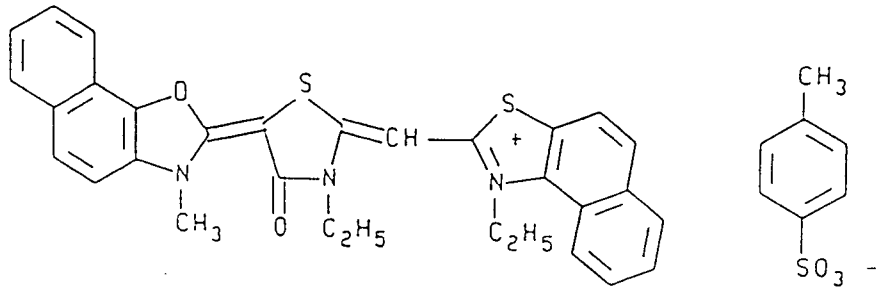
Yhdiste no.	Rakenne
103	
104	
105	

Yhdiste no.	Rakenne
106	
107	
108	

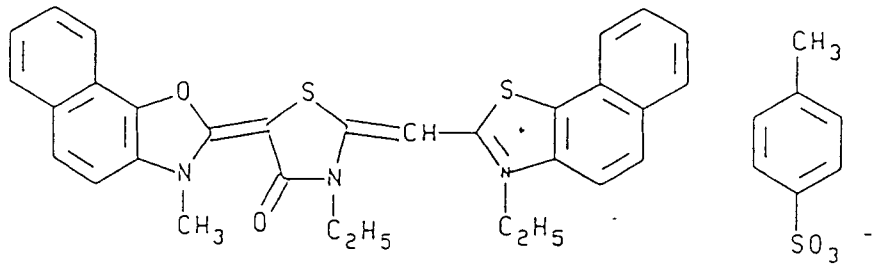
Yhdiste no.	Rakenne
109	
110	
111	

Yhdiste no.	Rakenne

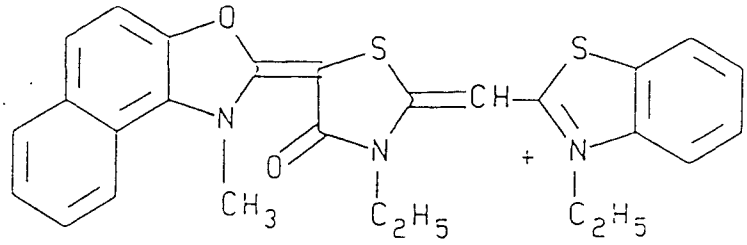
112

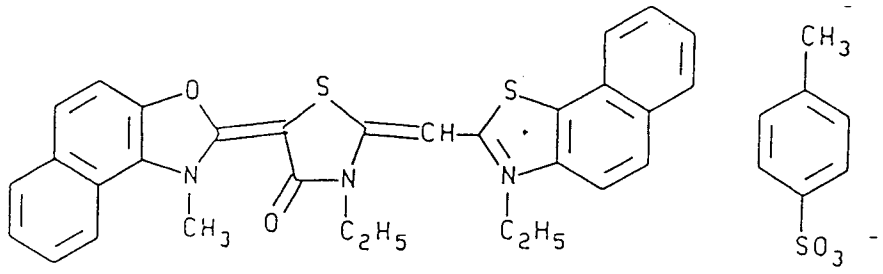
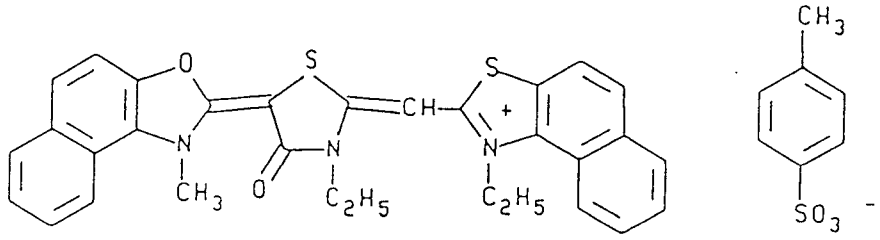
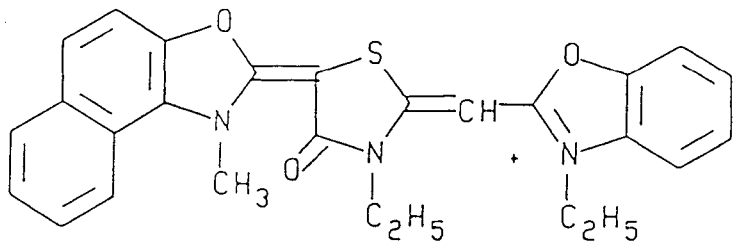


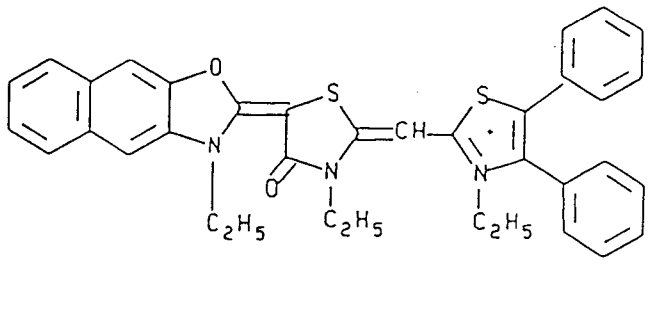
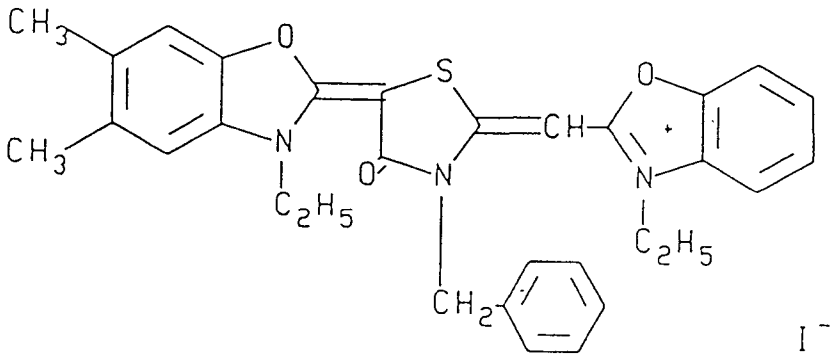
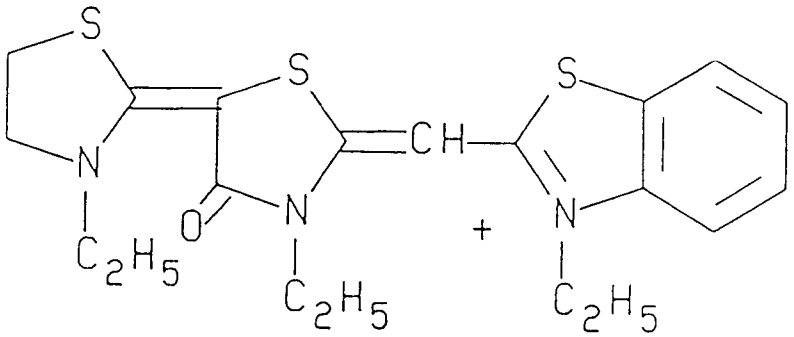
113

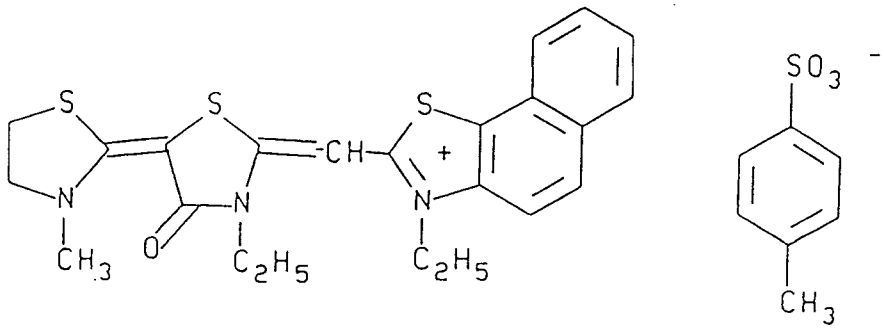
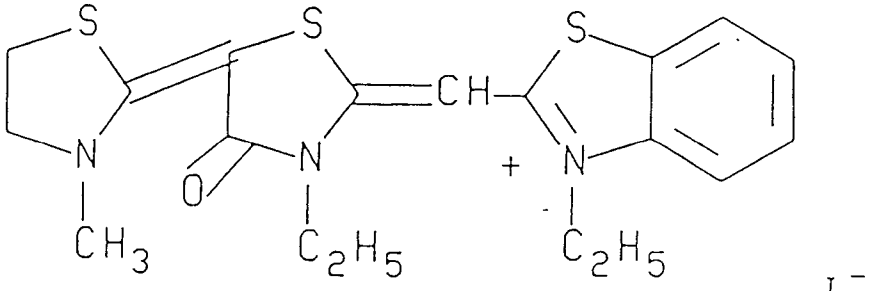
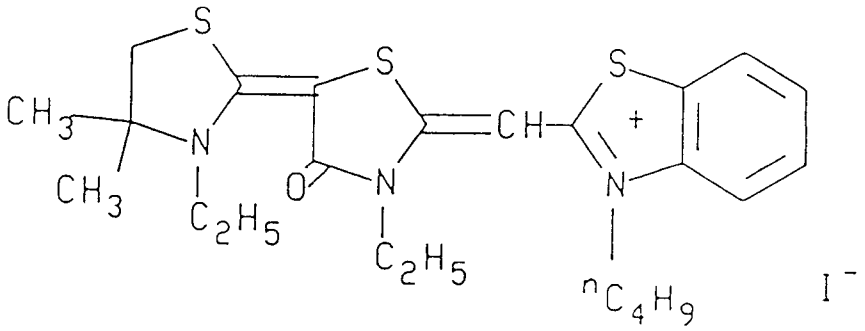


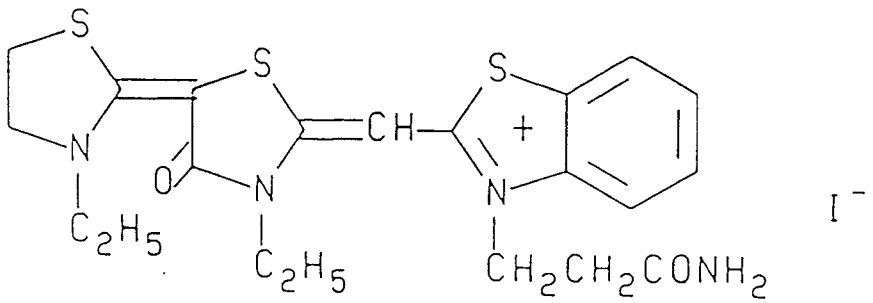
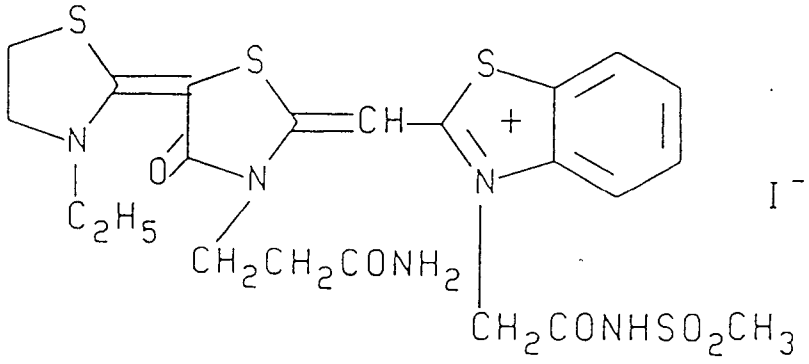
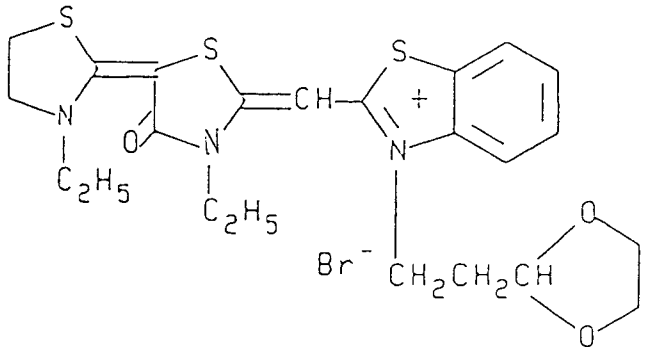
114

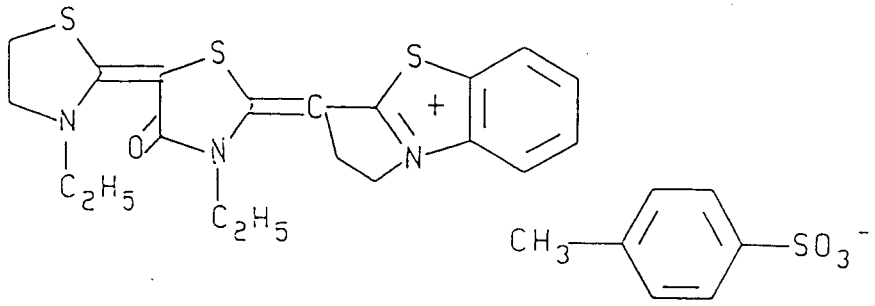
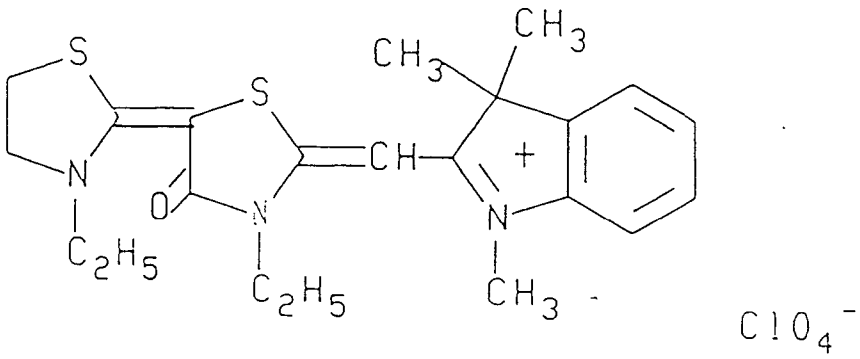
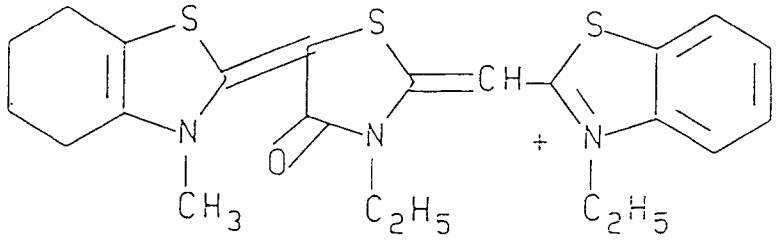


Yhdiste no.	Rakenne
115	
116	
117	

Yhdiste no.	Rakenne
118	
119	
120	

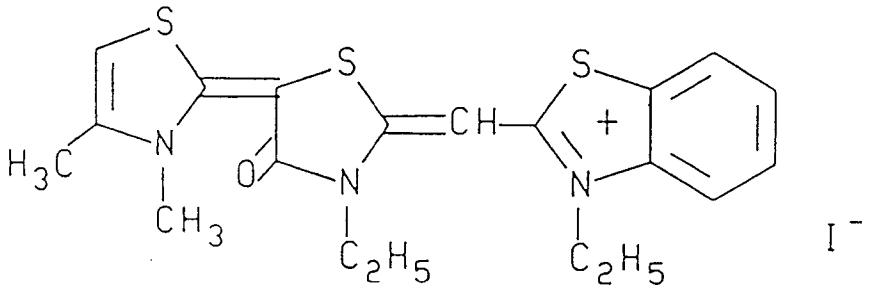
Yhdiste no.	Rakenne
121	
122	
123	

Yhdiste no.	Rakenne
124	
125	
126	

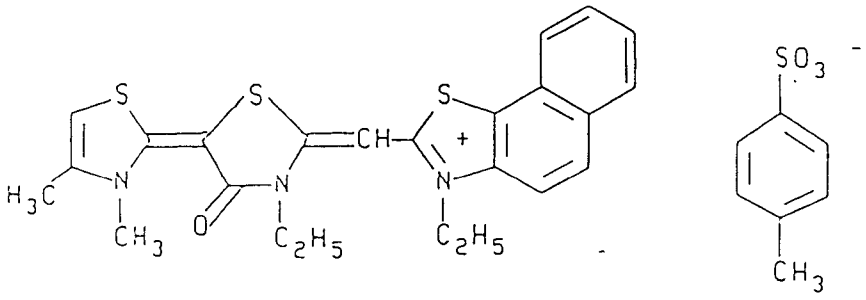
Yhdiste no.	Rakenne
127	
128	
129	

Yhdiste no.	Rakenne

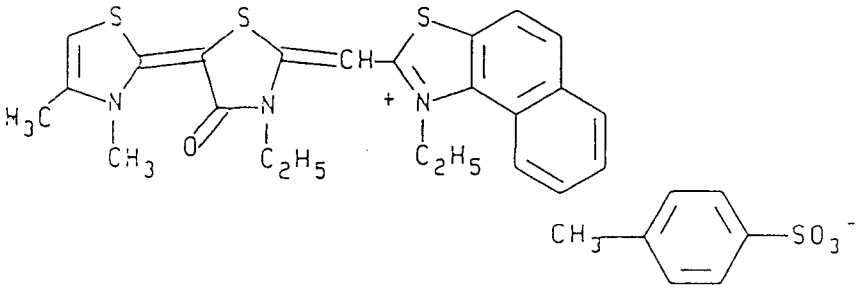
130



131

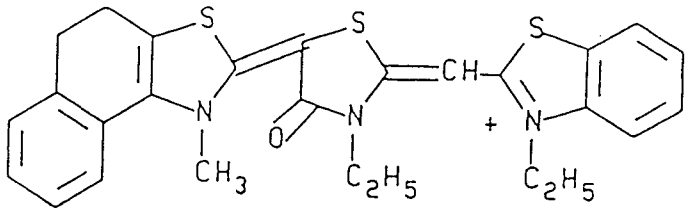


132

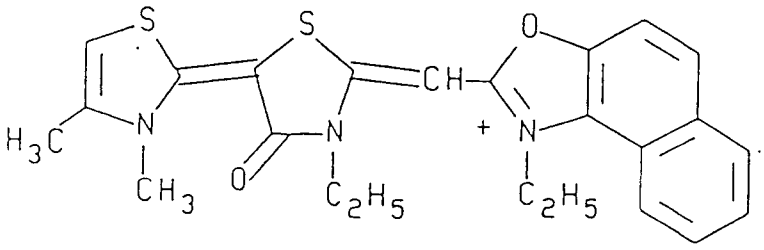


Yhdiste no.	Rakenne

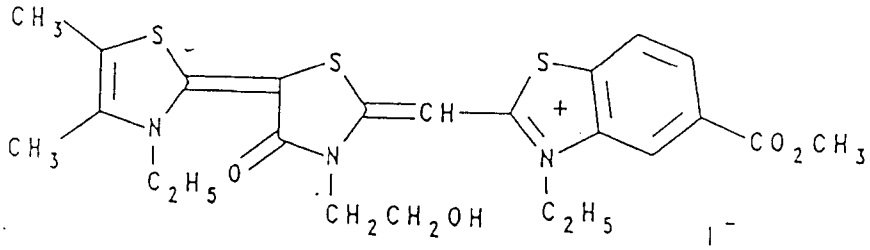
133



134

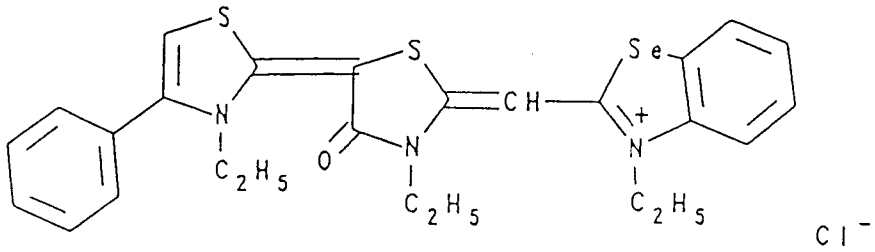


135

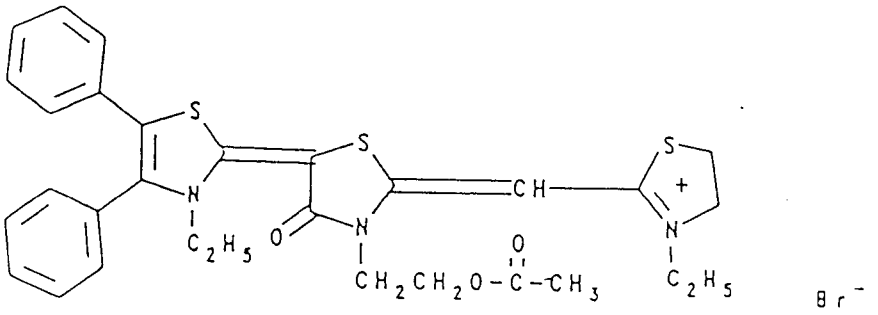


Yhdiste no.	Rakenne

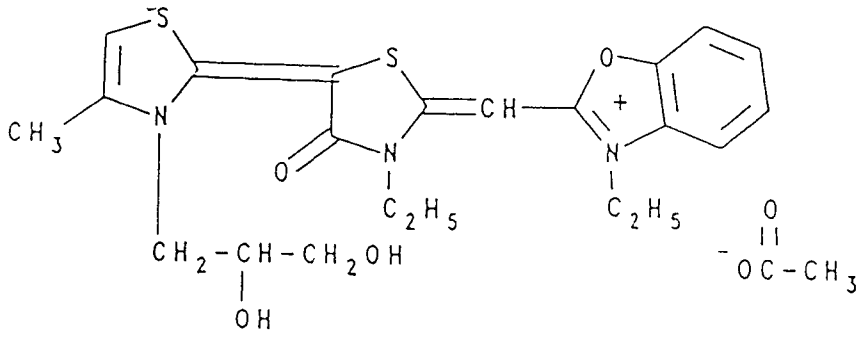
136

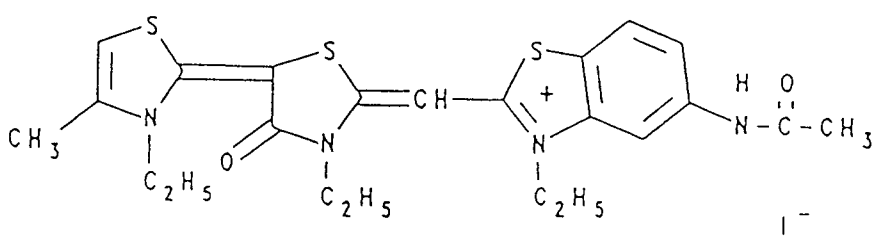
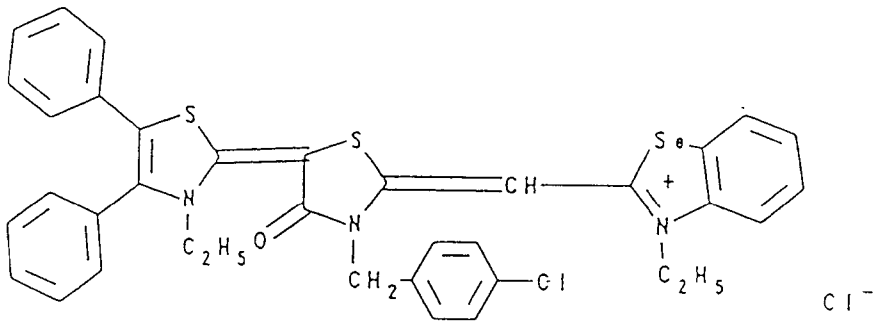
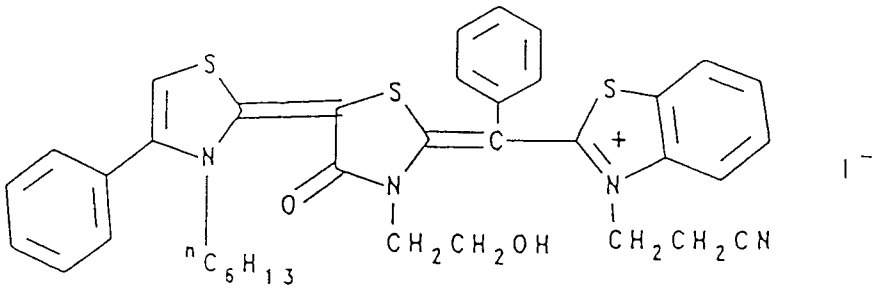


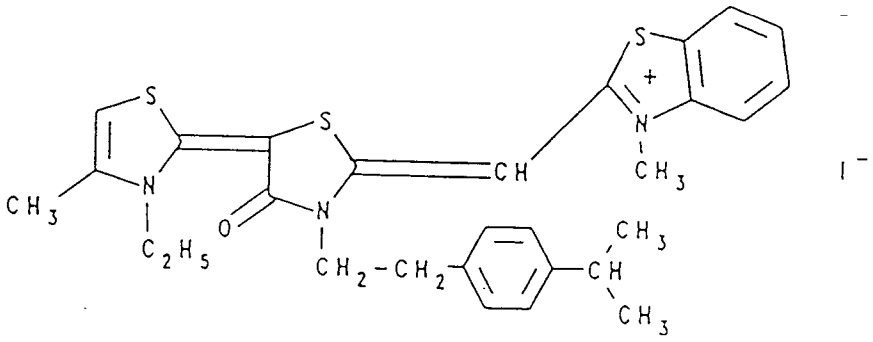
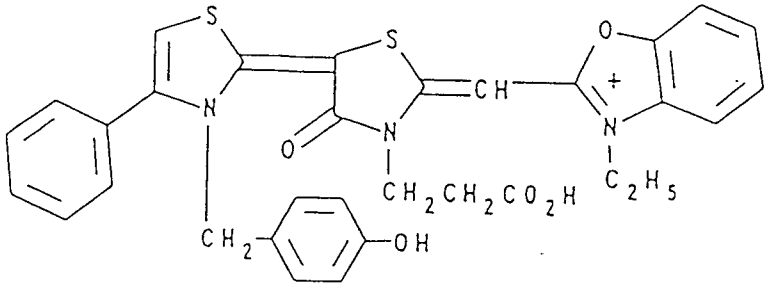
137

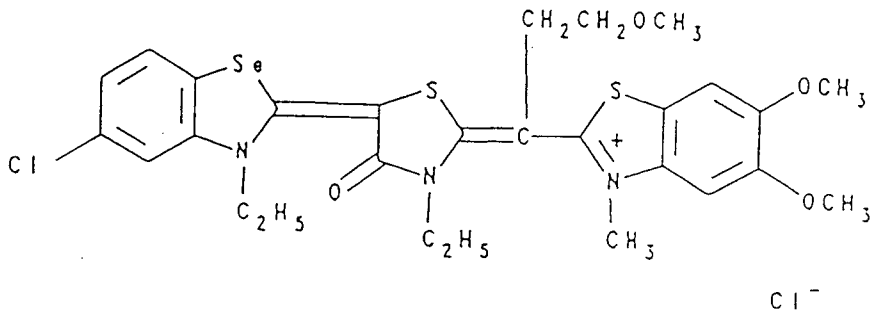
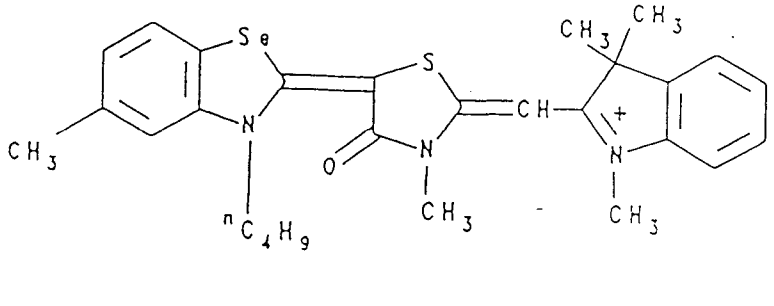
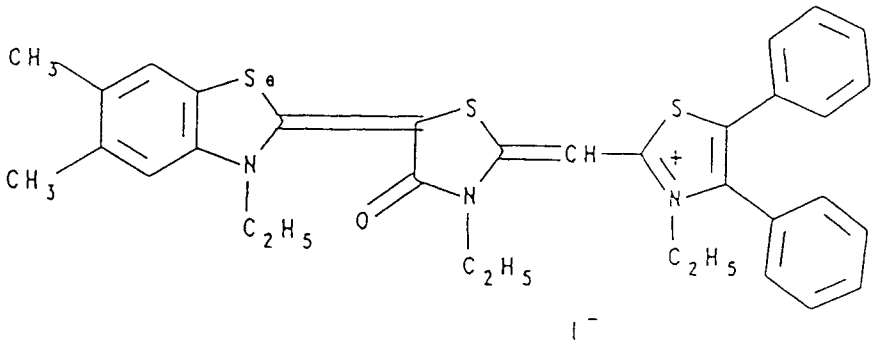


138



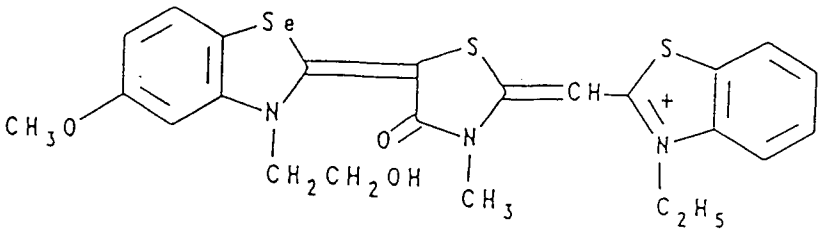
Yhdiste no.	Rakenne
139	
140	
141	

Yhdiste no.	Rakenne
142	
143	

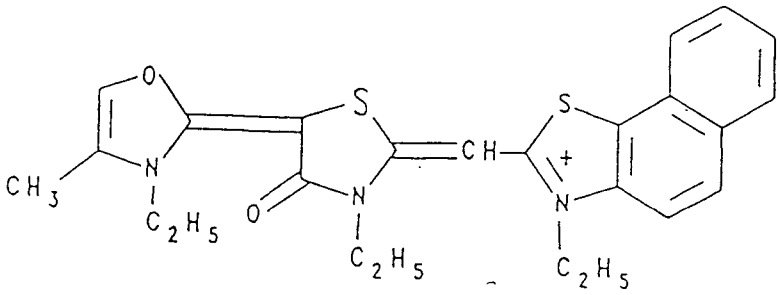
Yhdiste no.	Rakenne
144	
145	
146	

Yhdiste no. Rakenne

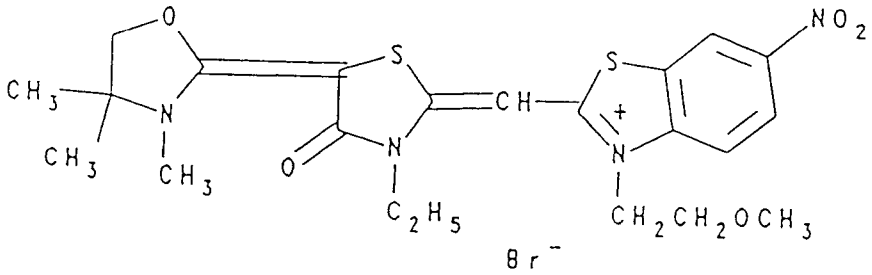
147

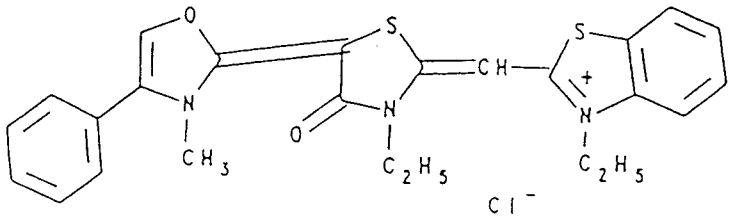
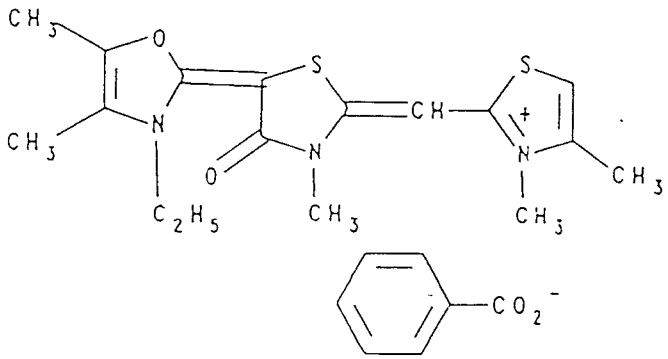
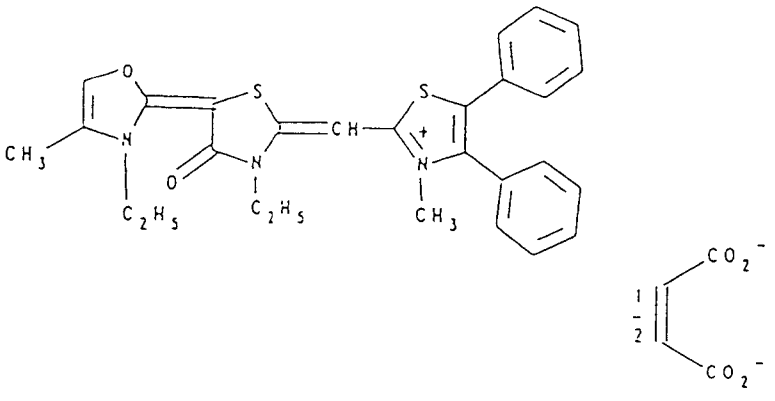


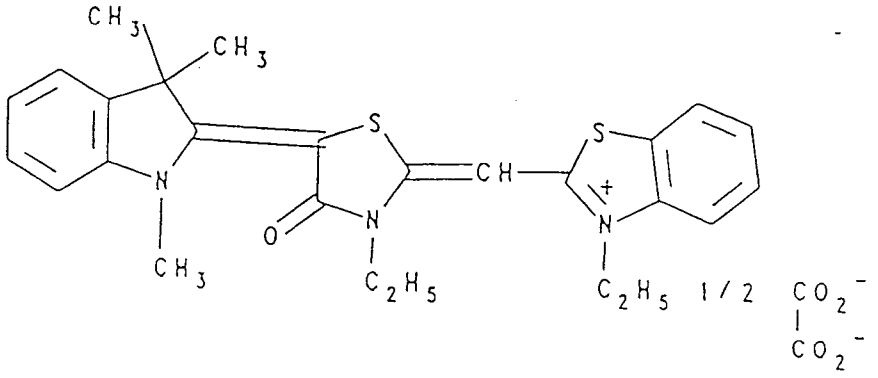
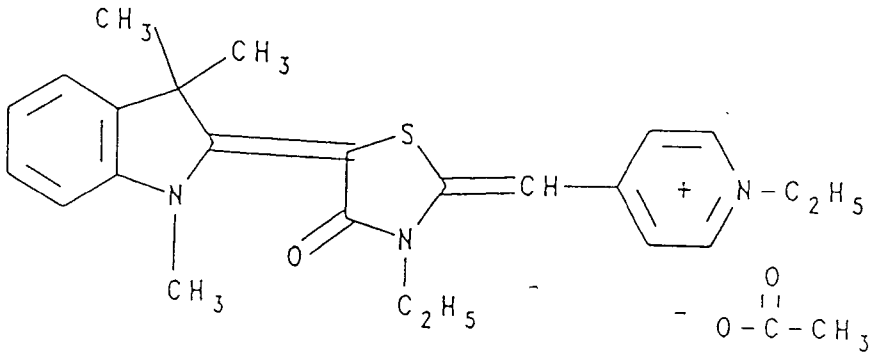
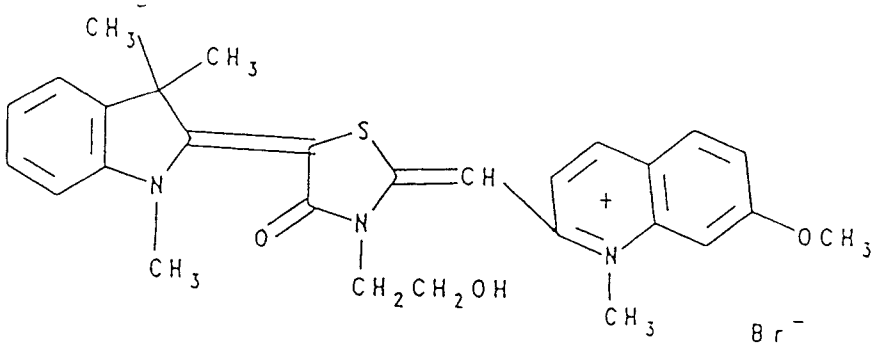
148

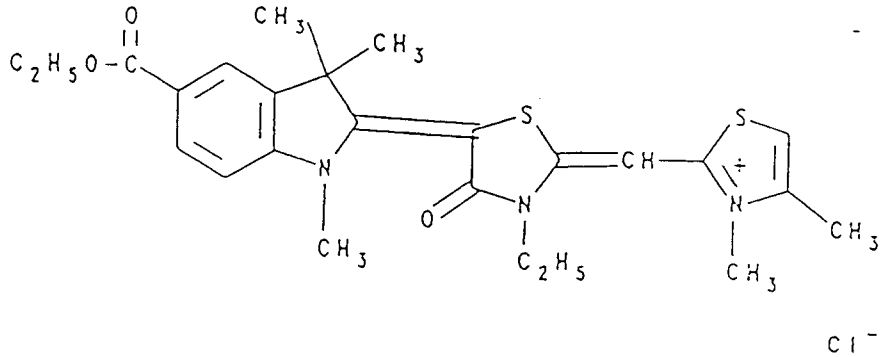
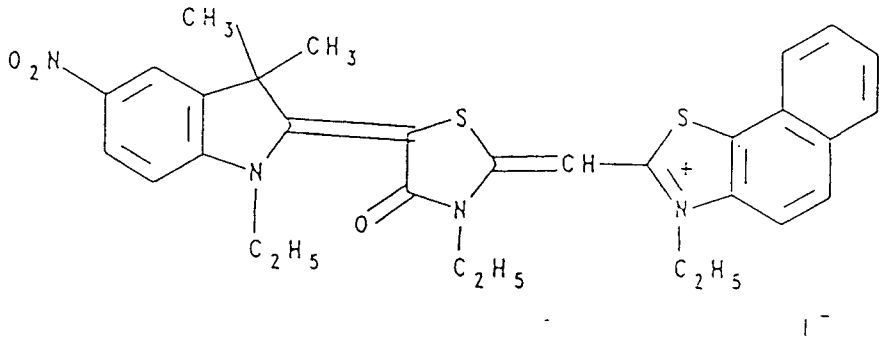
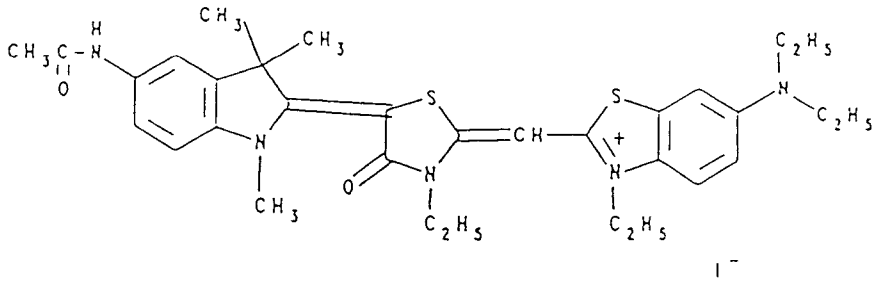


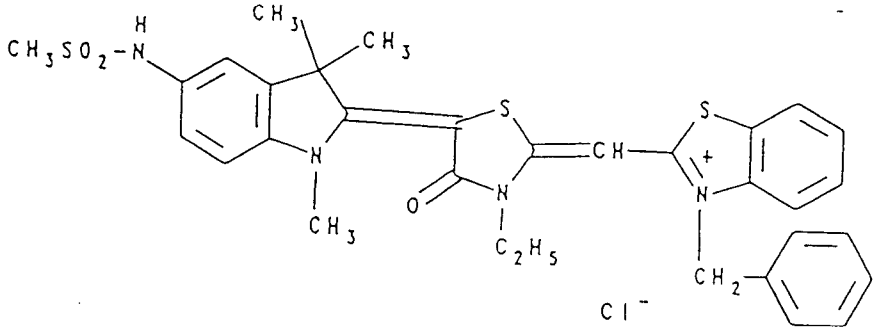
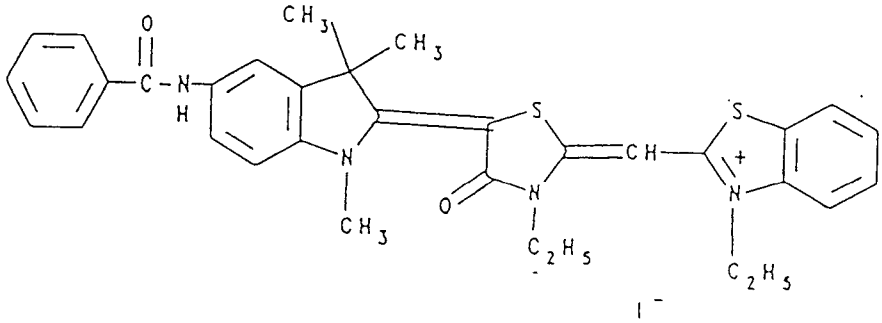
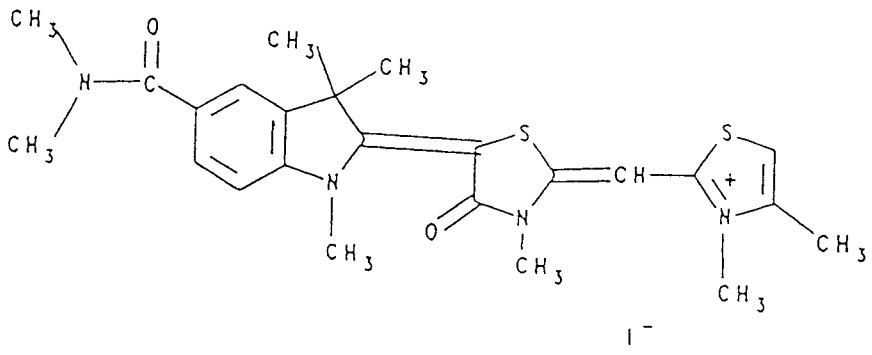
149

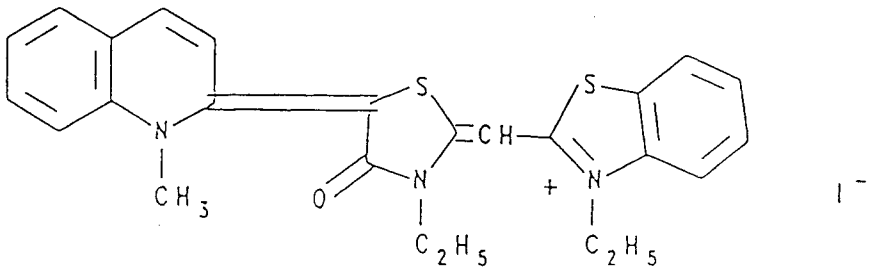
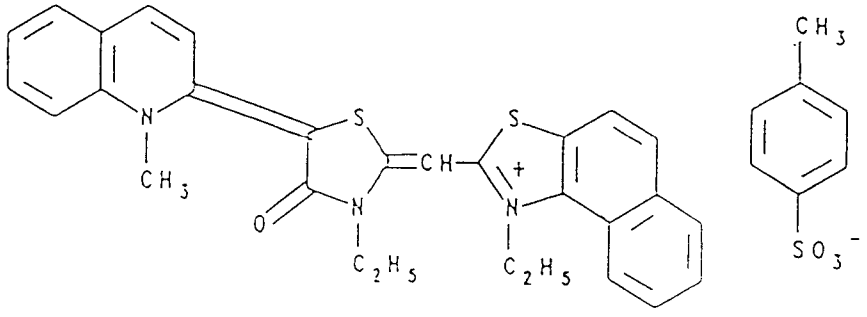
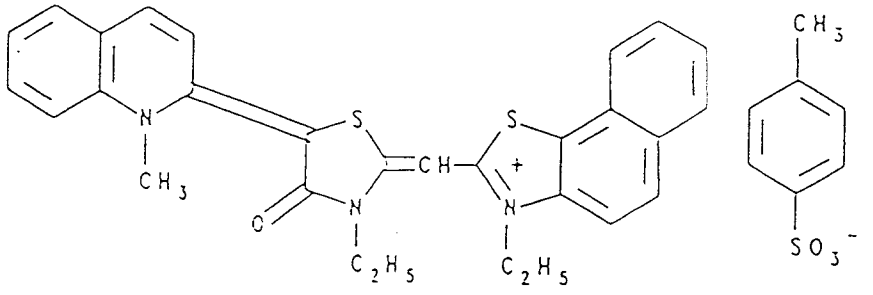


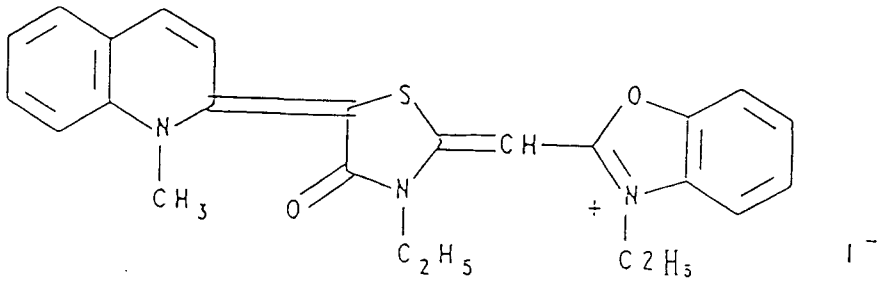
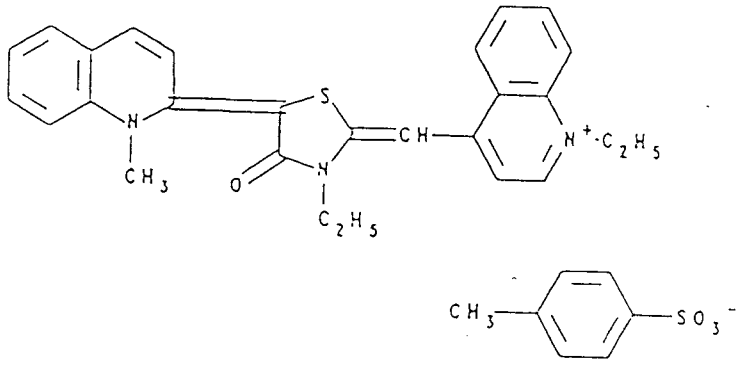
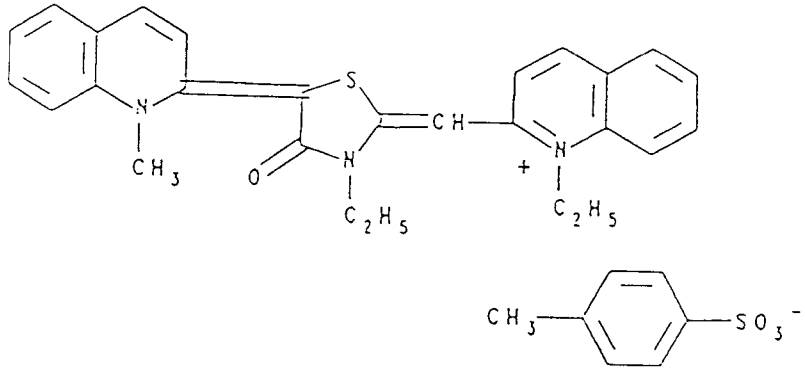
Yhdiste no.	Rakenne
150	
151	
152	

Yhdiste no.	Rakenne
153	
154	
155	

Yhdiste no.	Rakenne
156	
157	
158	

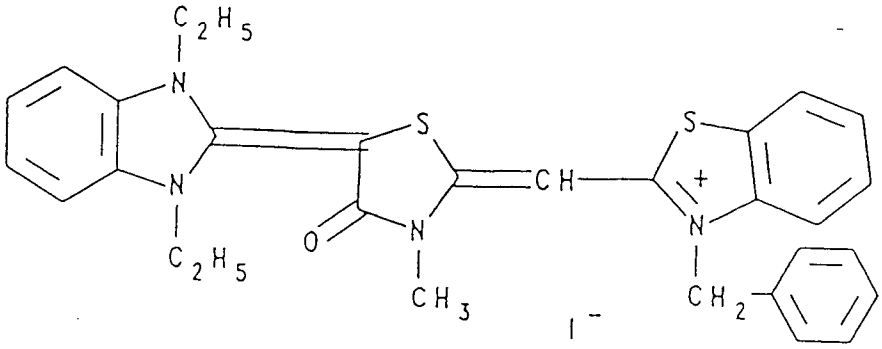
Yhdiste no.	Rakenne
159	
160	
161	

Yhdiste no.	Rakenne
162	
163	
164	

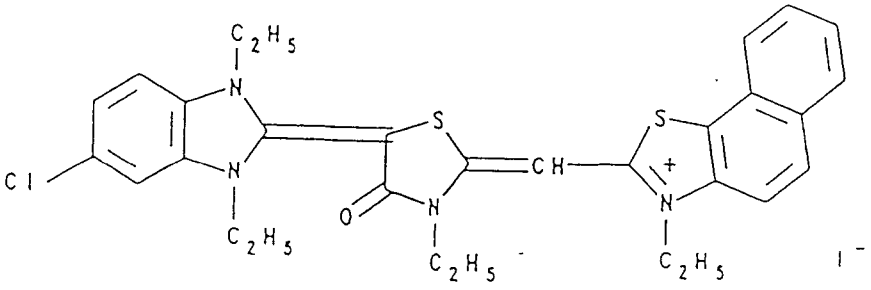
Yhdiste no.	Rakenne
165	
166	
167	

Yhdiste no. Rakenne

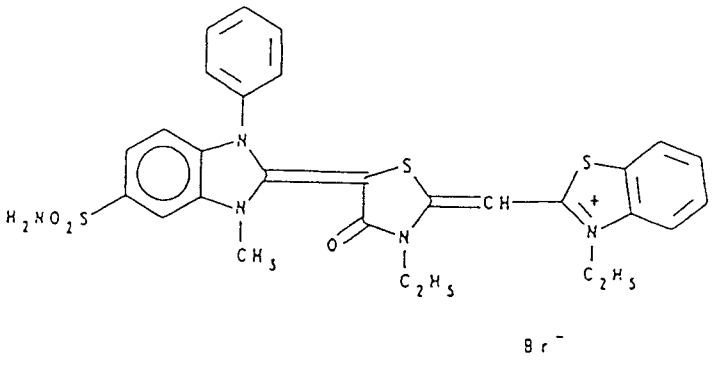
168

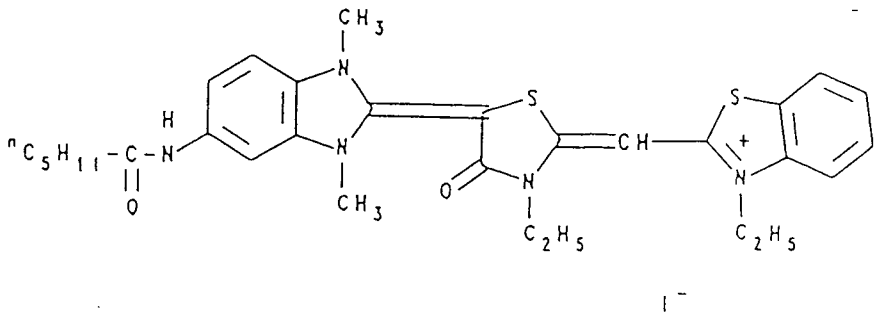
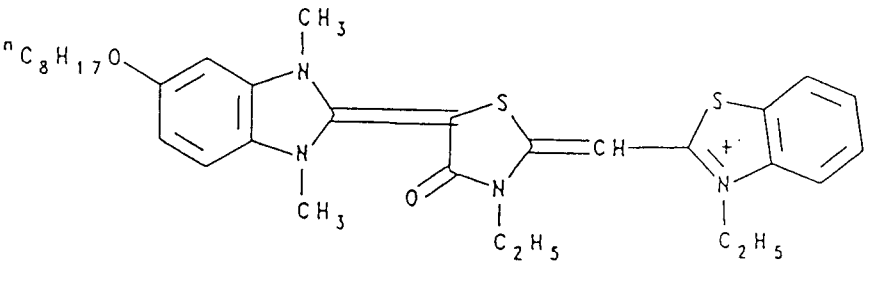
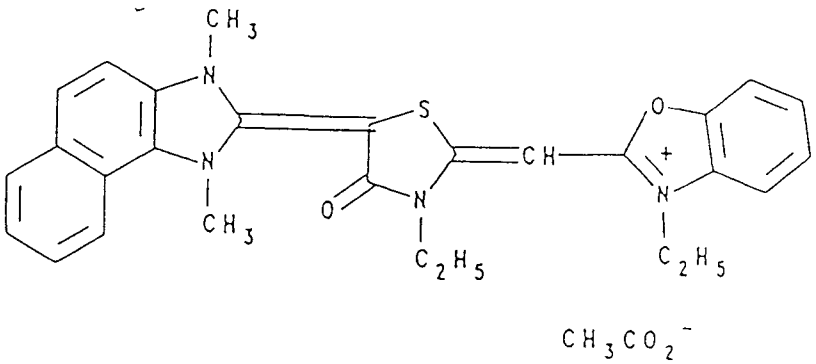


169



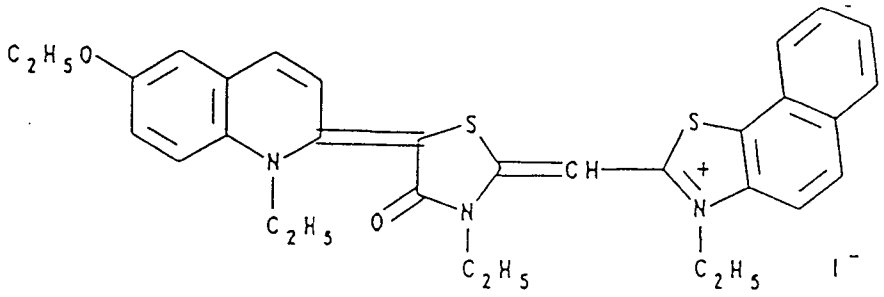
170



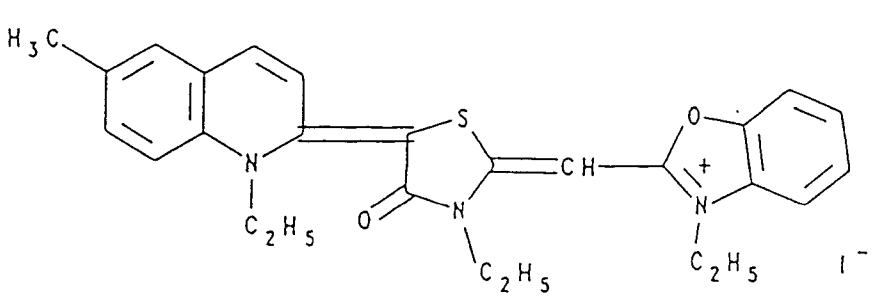
Yhdiste no.	Rakenne
171	
172	
173	

Yhdiste no. Rakenne

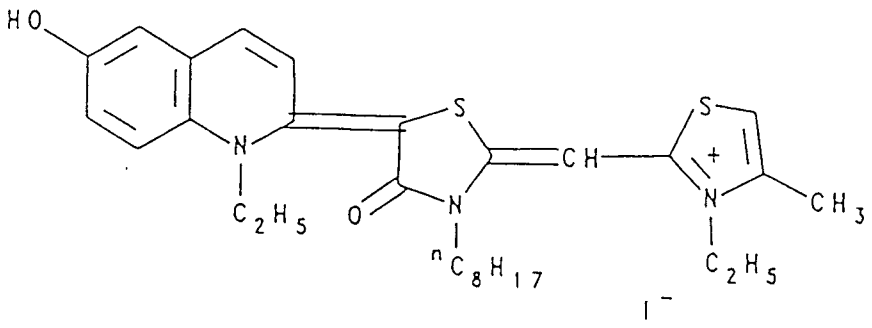
174



175

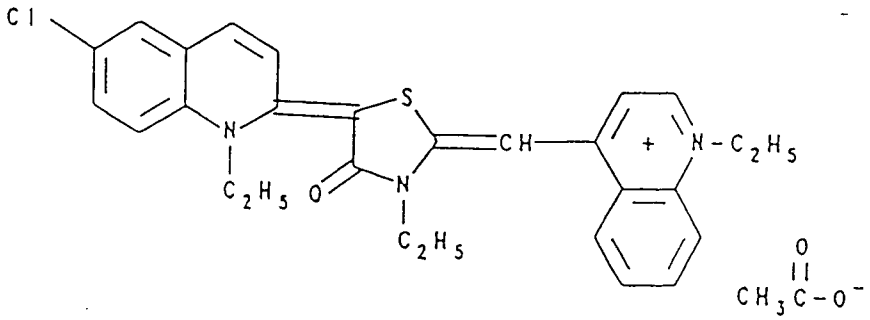


176

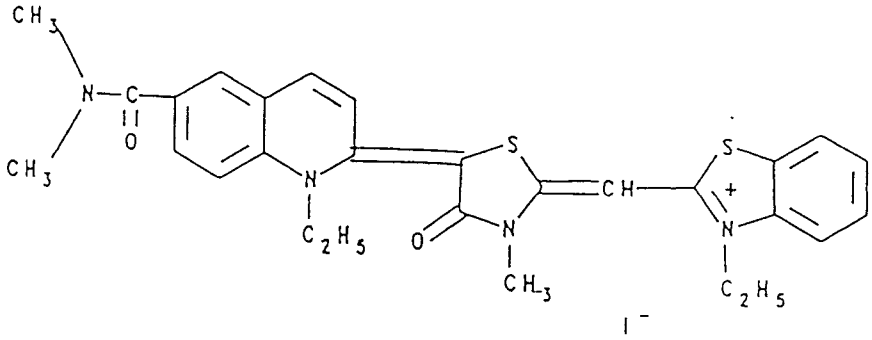


Yhdiste no. Rakenne

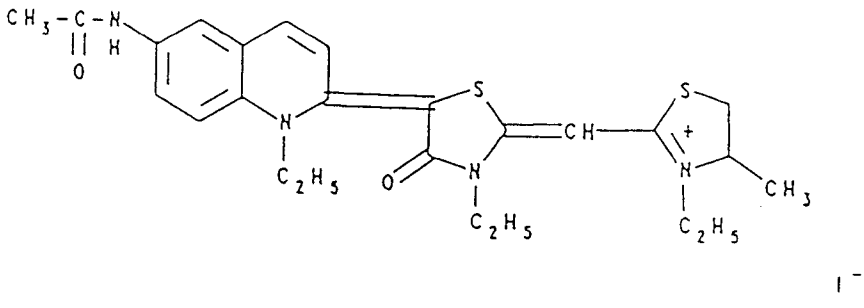
177

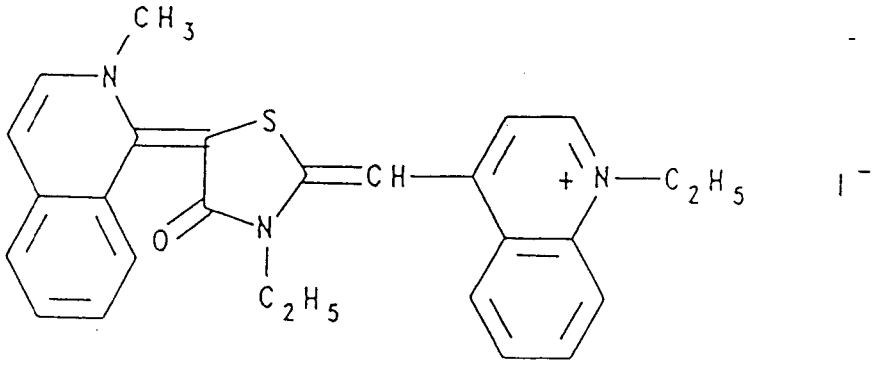
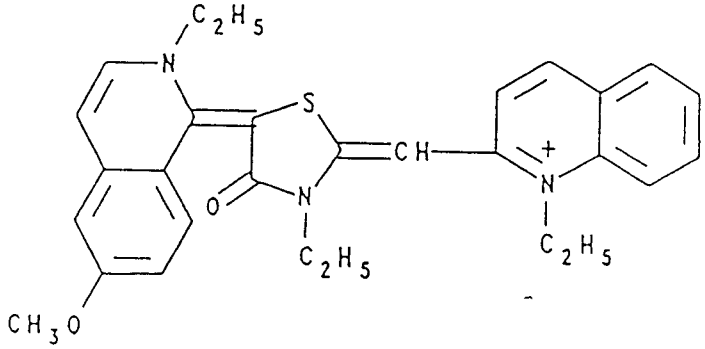


178



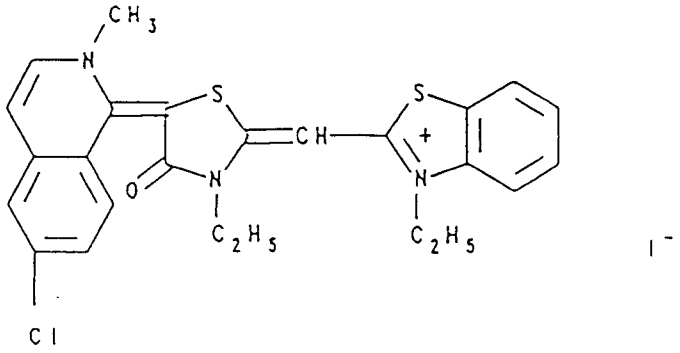
179



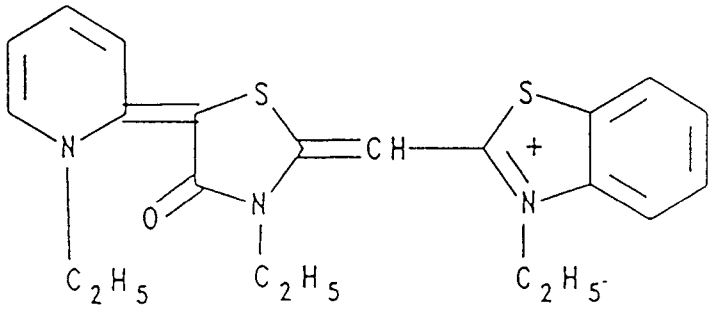
Yhdiste no.	Rakenne
180	
181	

Yhdiste no.	Rakenne

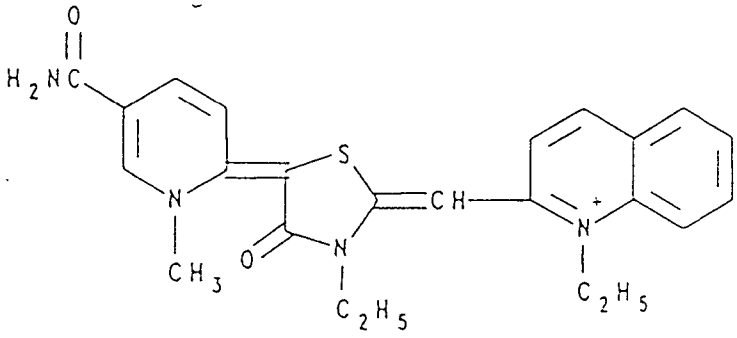
182



183

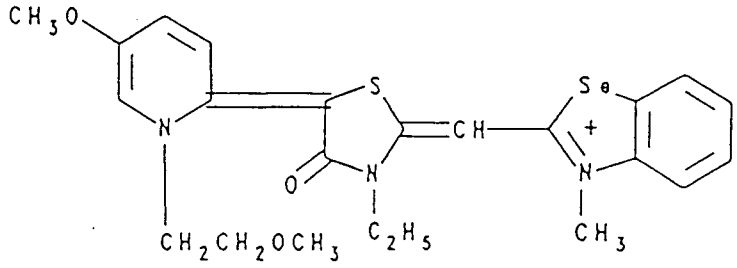


184

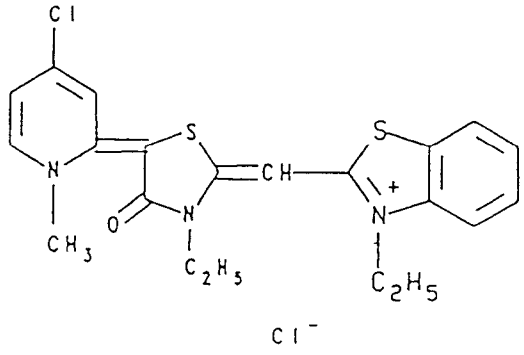


Yhdiste no.	Rakenne

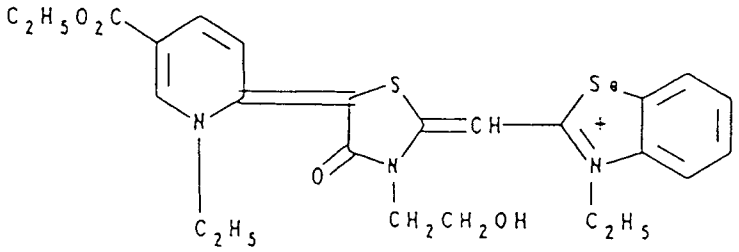
185

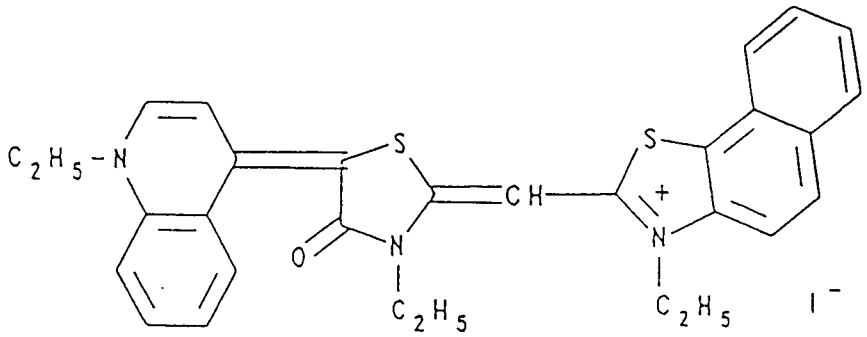
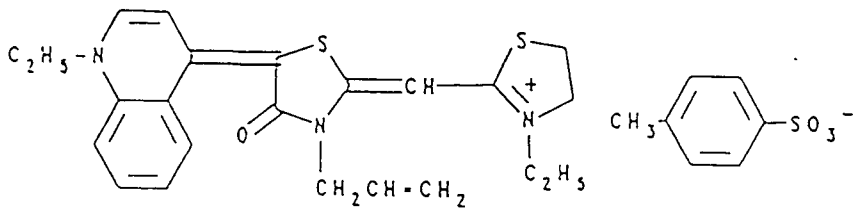
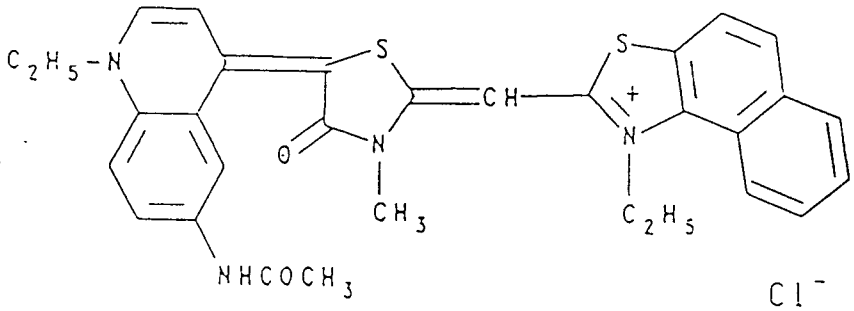


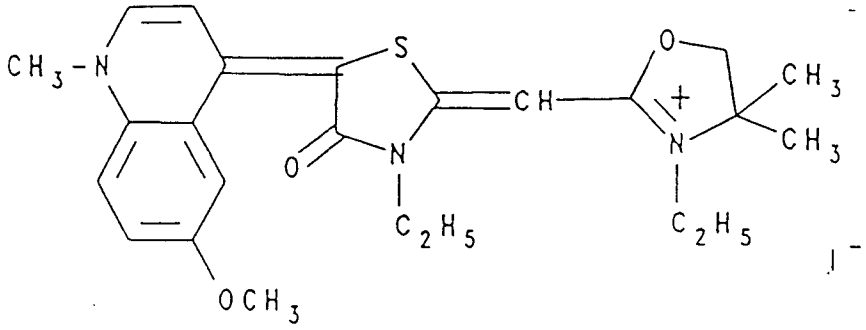
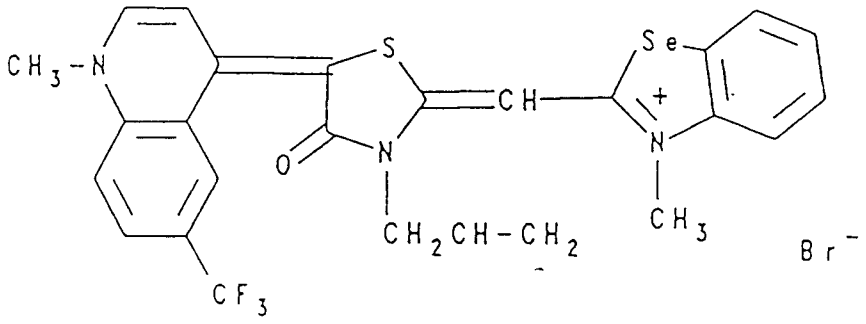
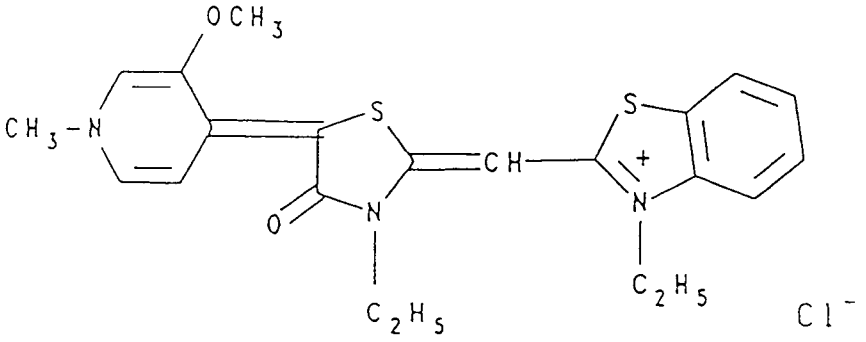
186



187

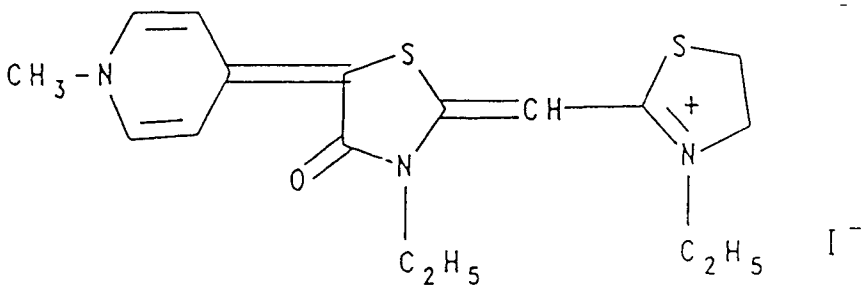


Yhdiste no.	Rakenne
188	
189	
190	

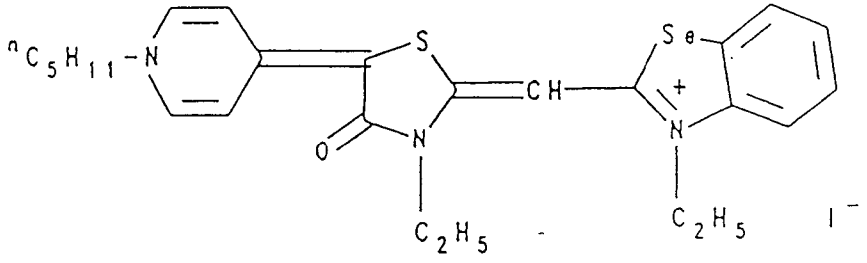
Yhdiste no.	Rakenne
191	
192	
193	

Yhdiste no.	Rakenne

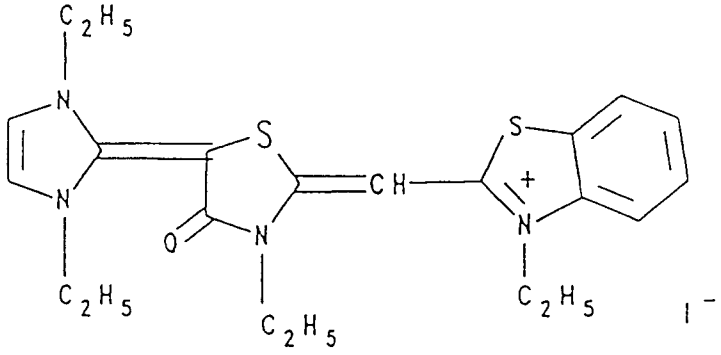
194

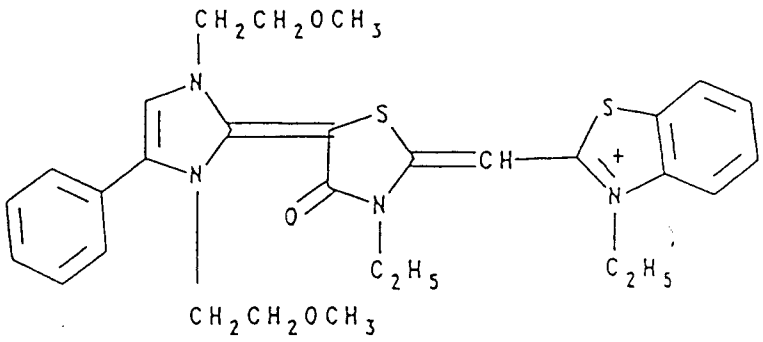
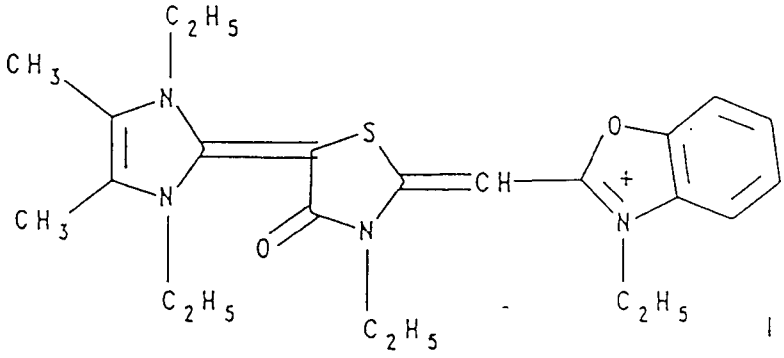
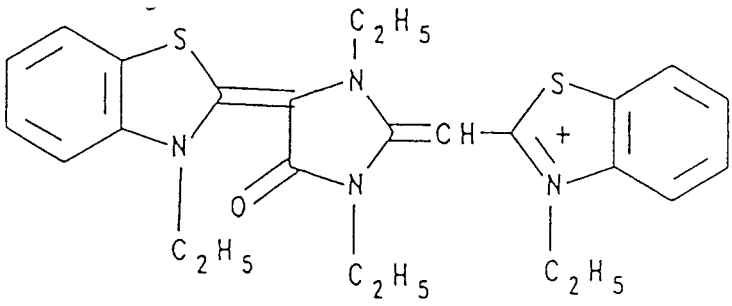


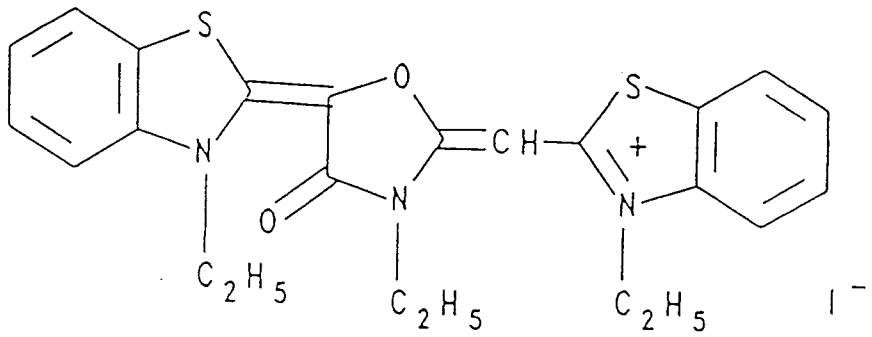
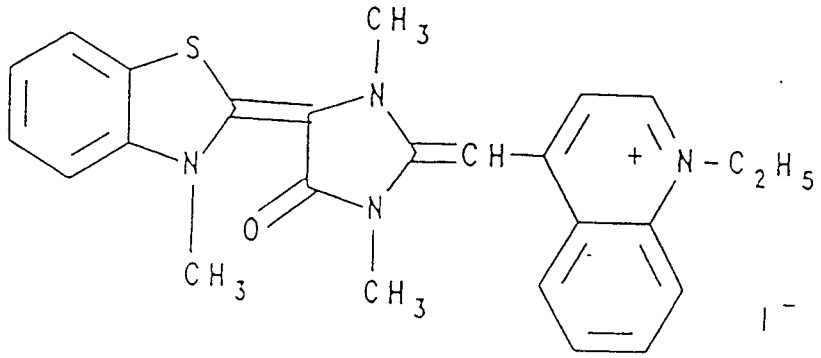
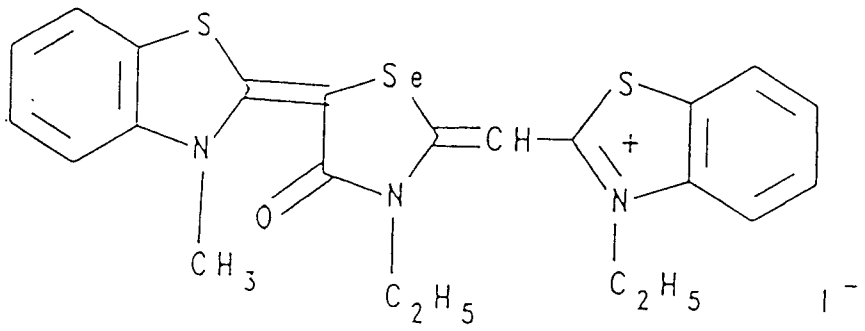
195



196

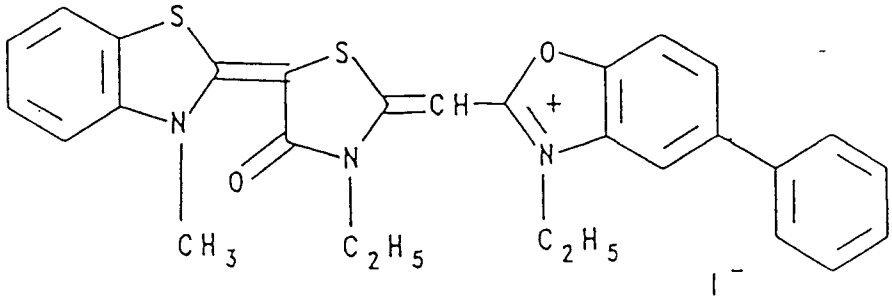


Yhdiste no.	Rakenne
197	
198	
199	

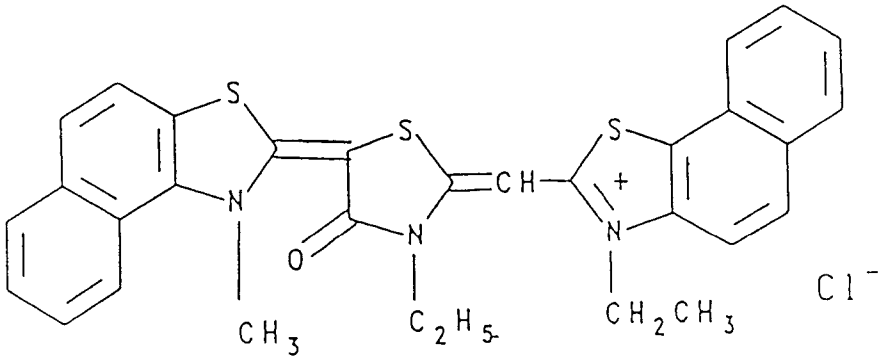
Yhdiste no.	Rakenne
200	
201	
202	

Yhdiste no.	Rakenne

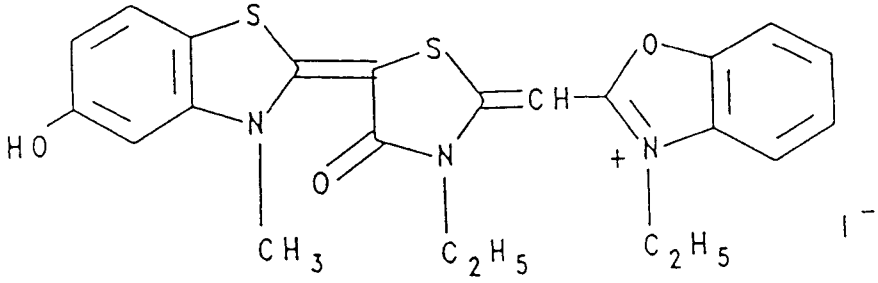
203

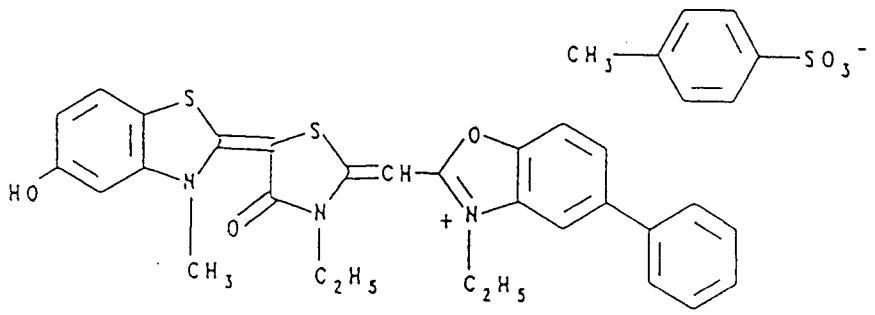
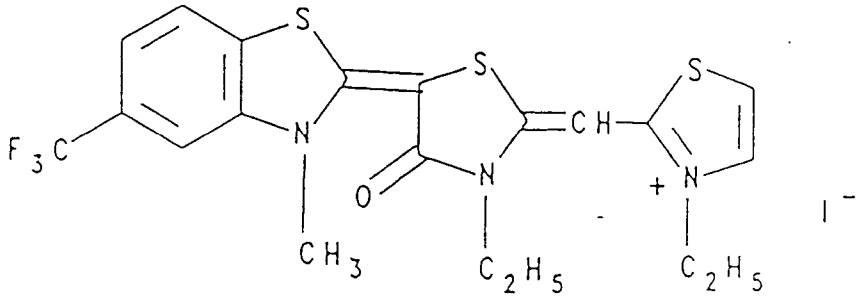
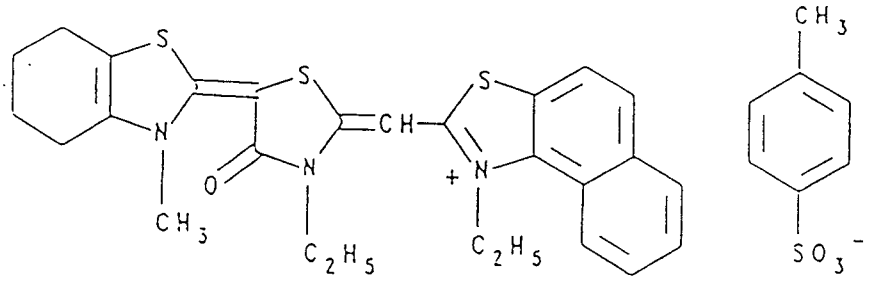


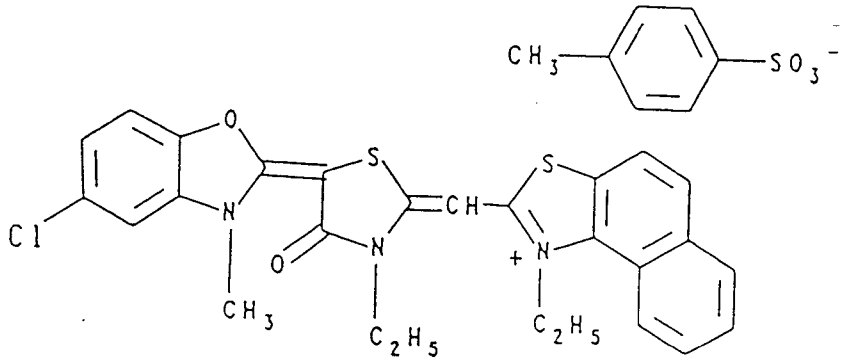
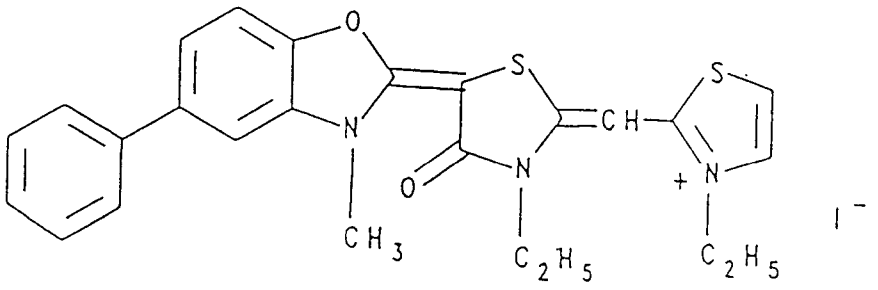
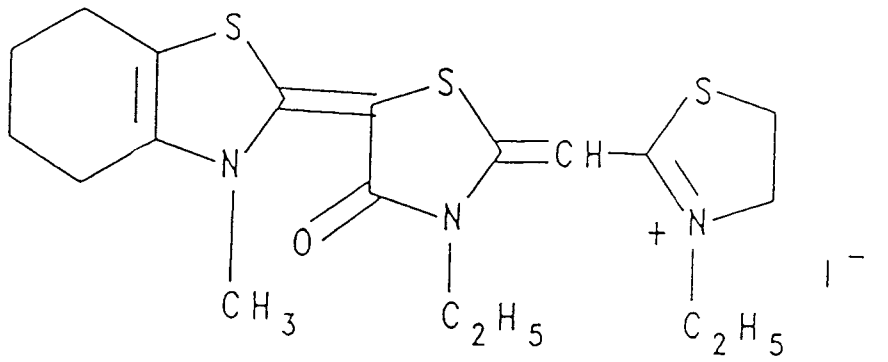
204

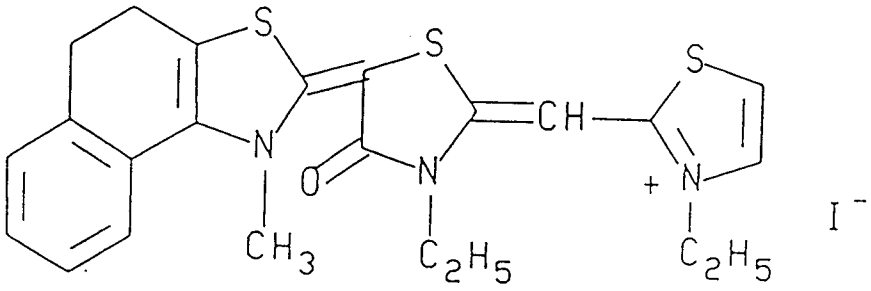
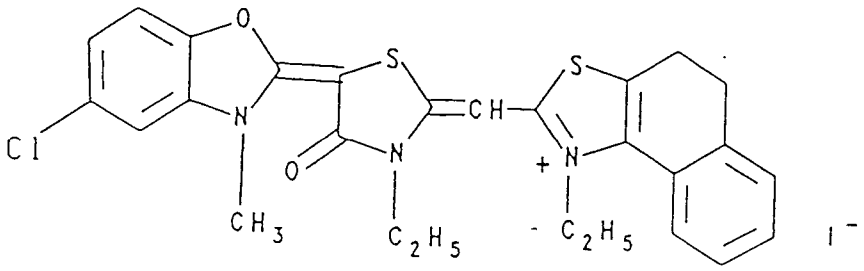
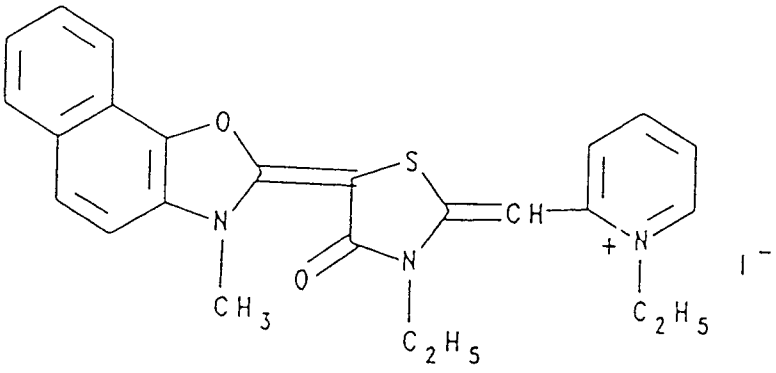


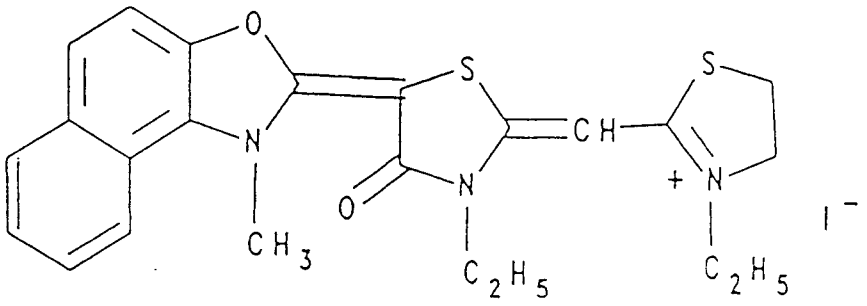
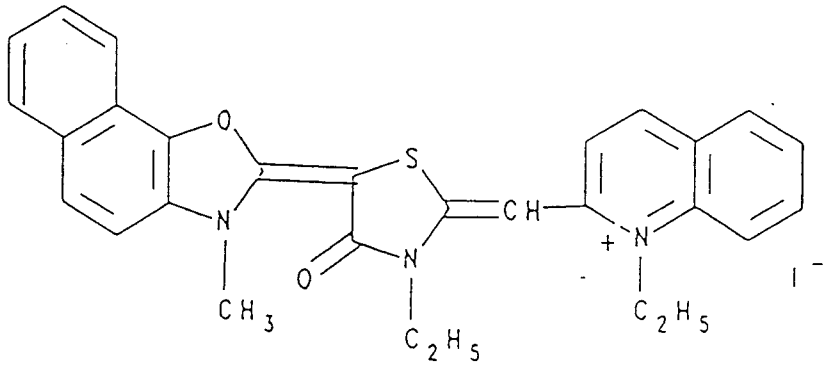
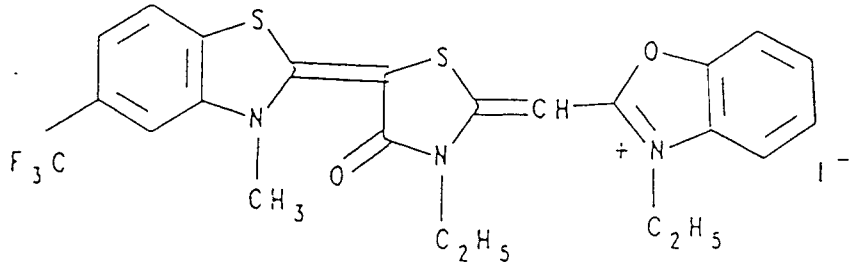
205



Yhdiste no.	Rakenne
206	
207	
208	

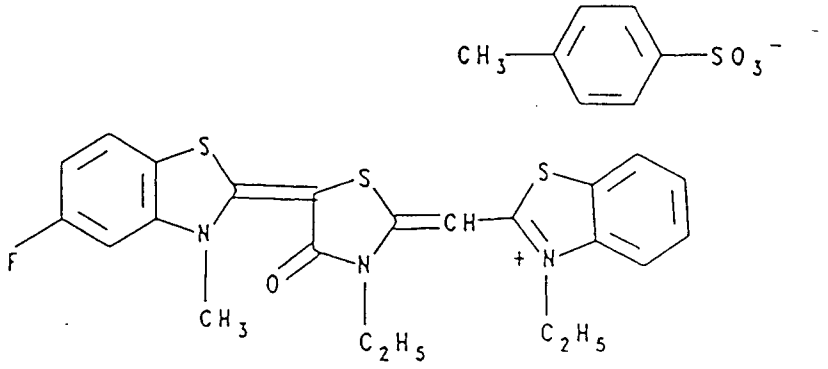
Yhdiste no.	Rakenne
209	
210	
211	

Yhdiste no.	Rakenne
212	
213	
214	

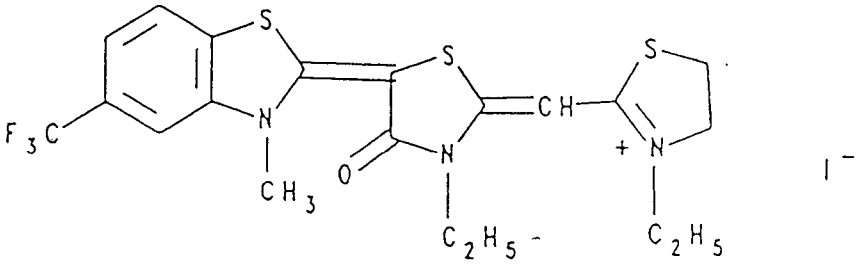
Yhdiste no.	Rakenne
215	
216	
217	

Yhdiste no. Rakenne

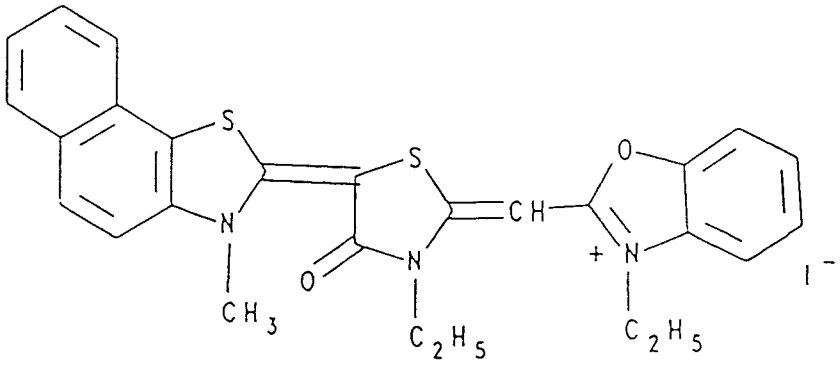
218

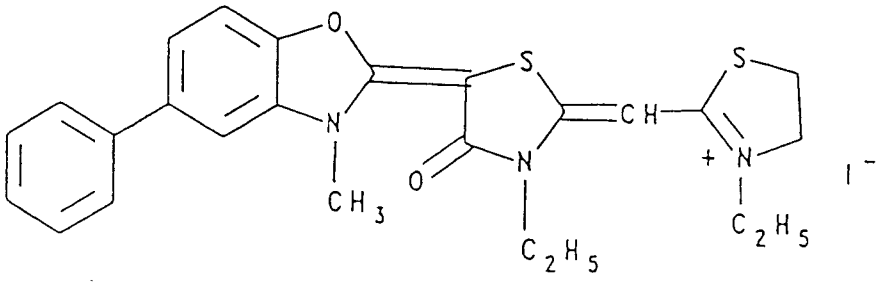
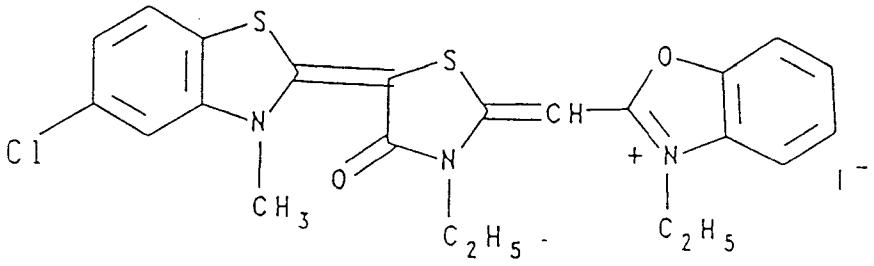
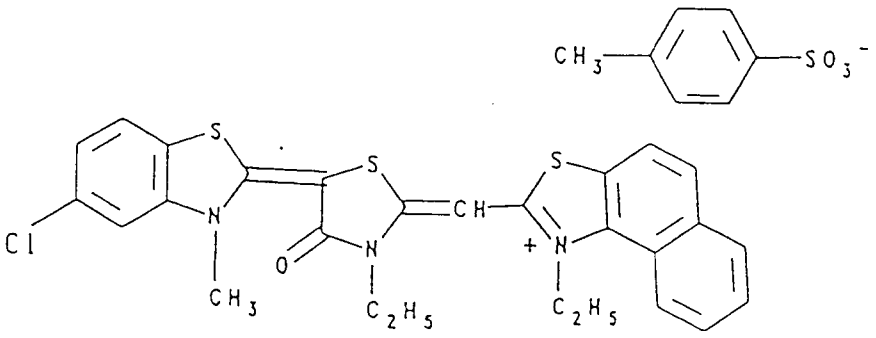


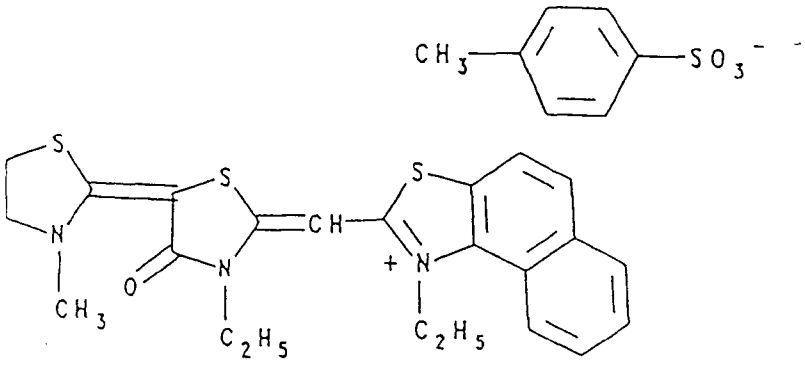
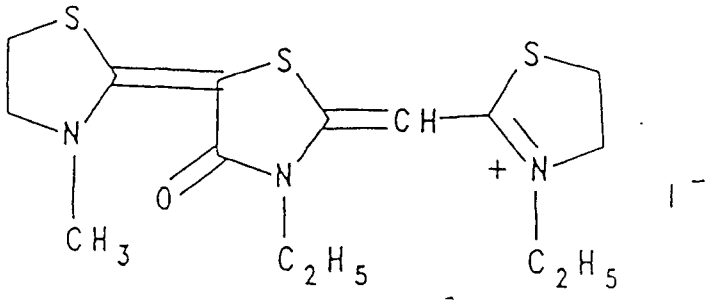
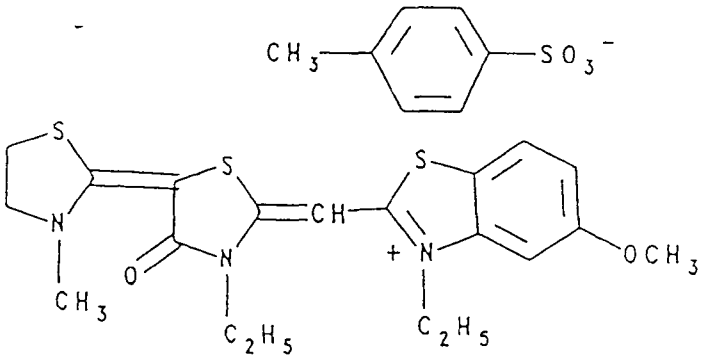
219

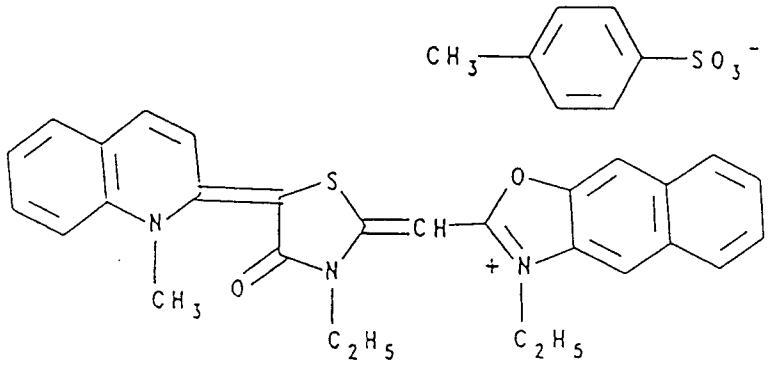
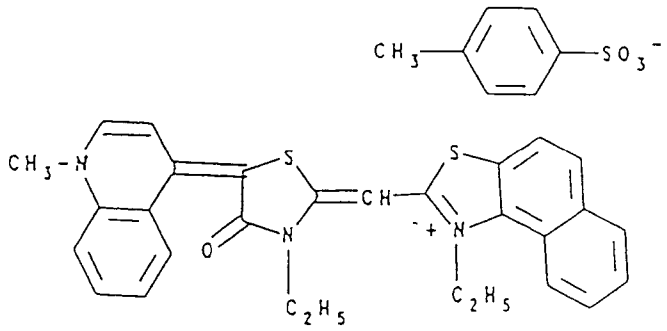
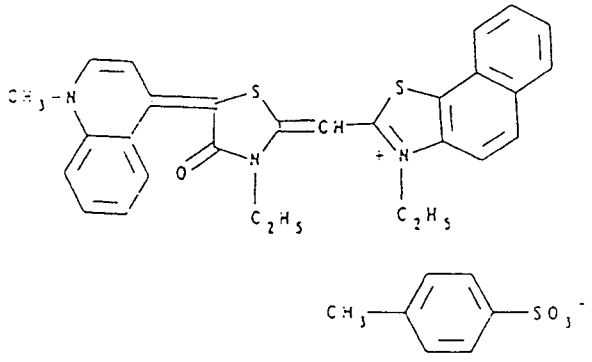


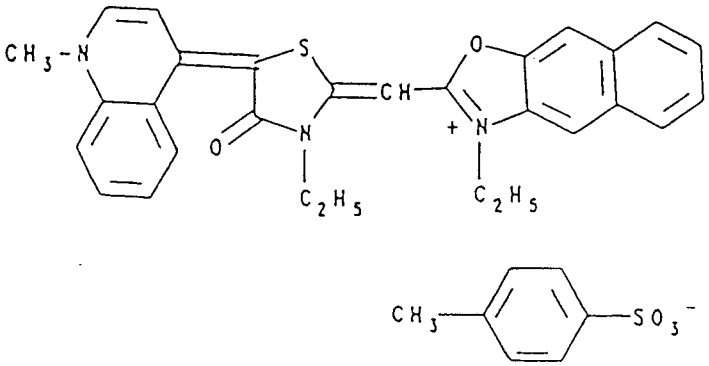
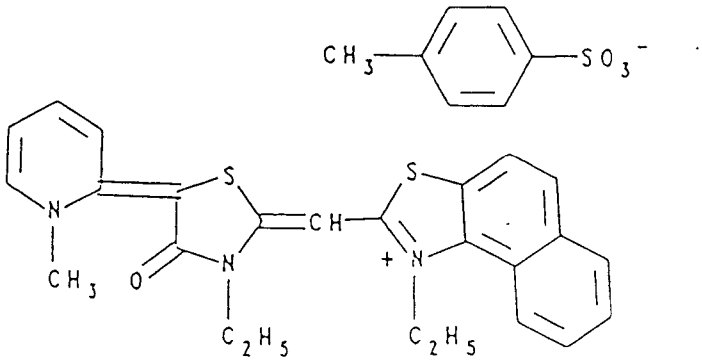
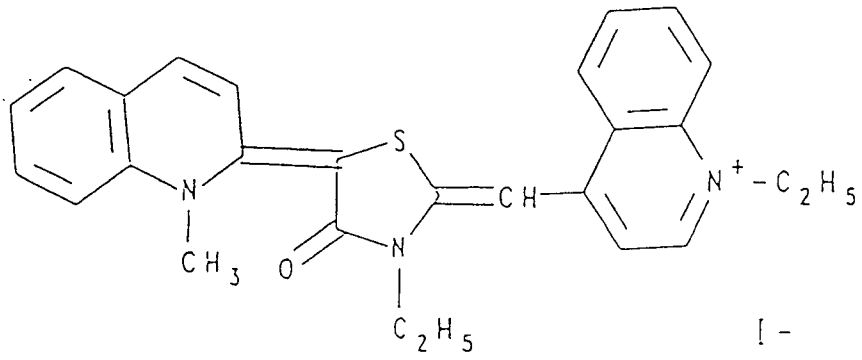
220

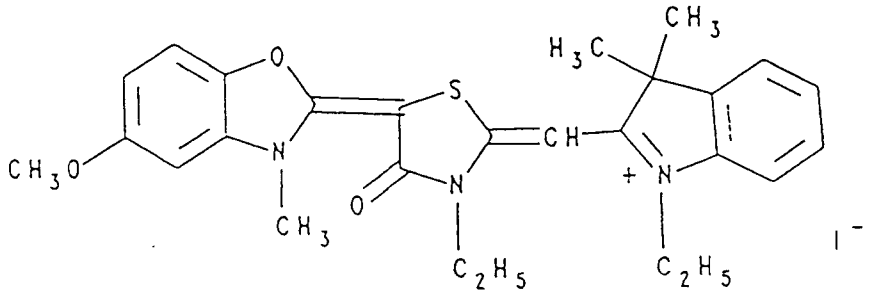
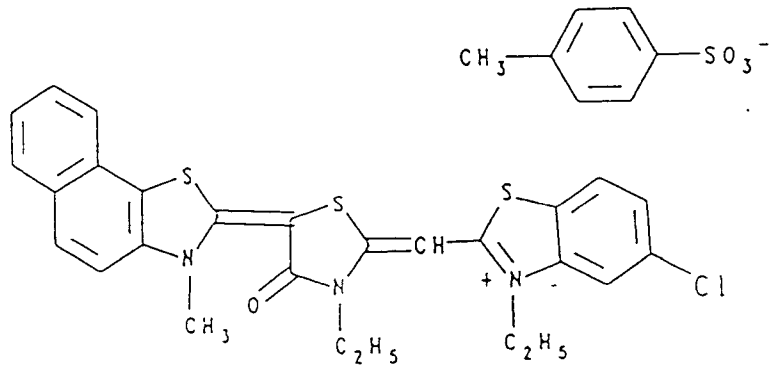
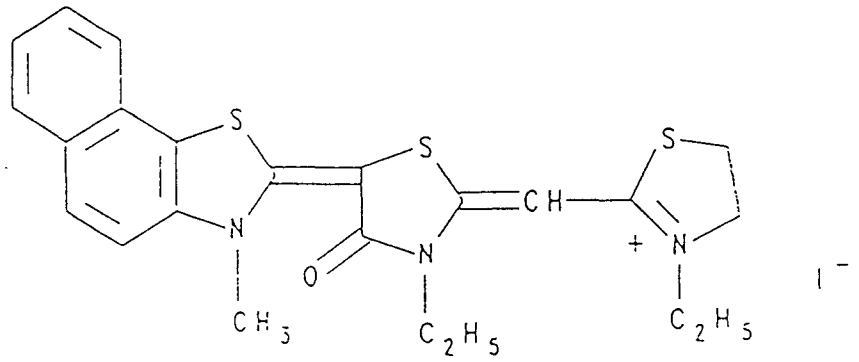


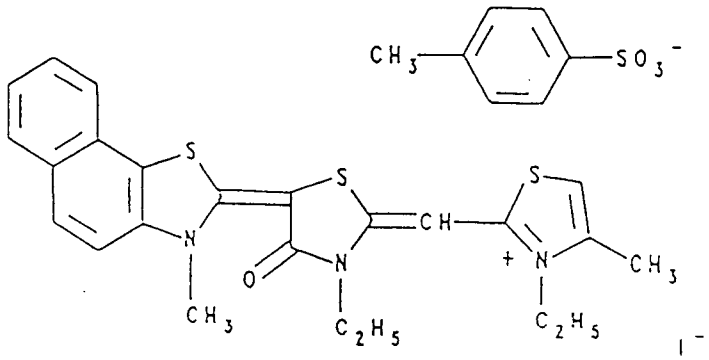
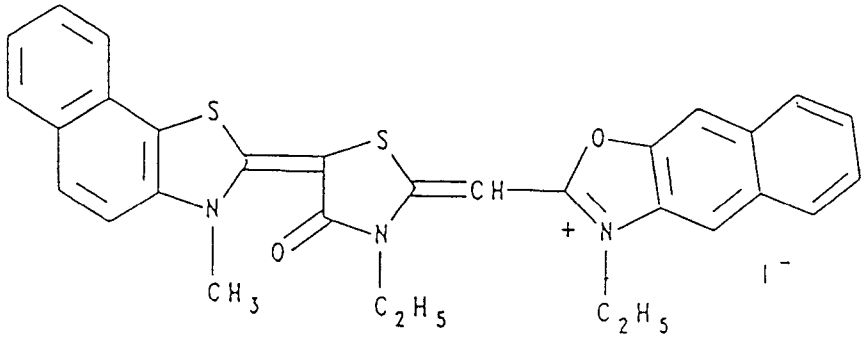
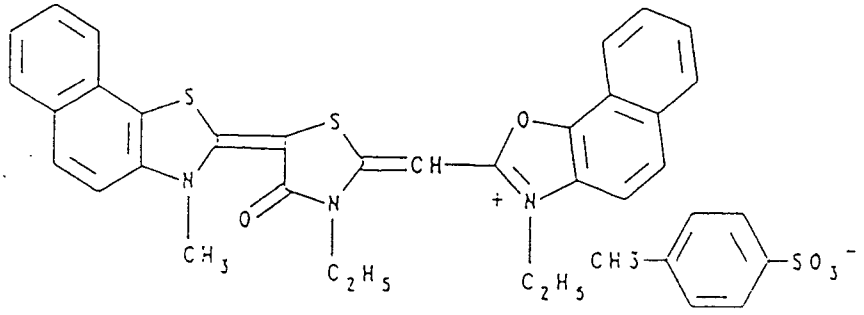
Yhdiste no.	Rakenne
221	
222	
223	

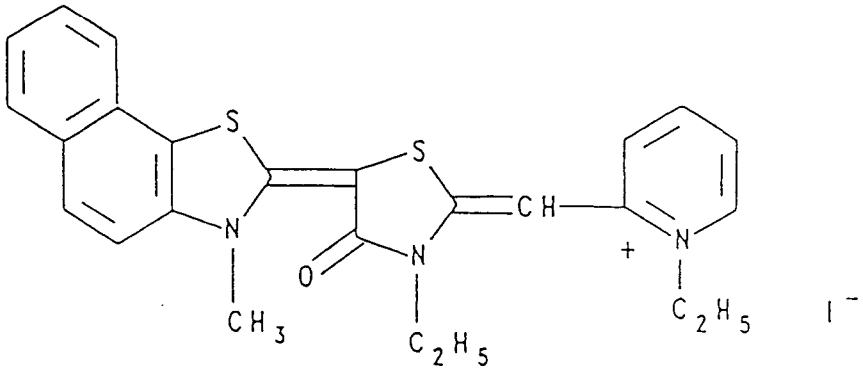
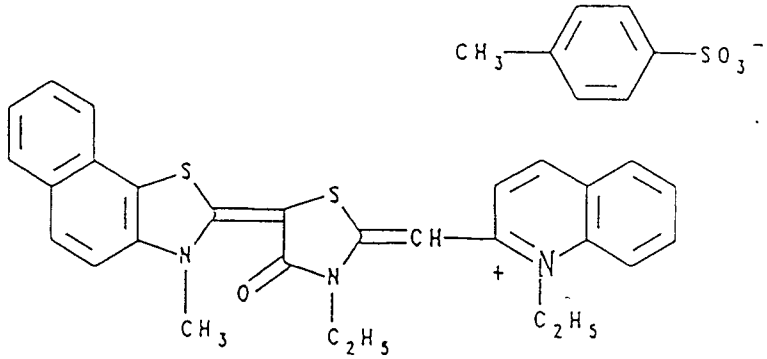
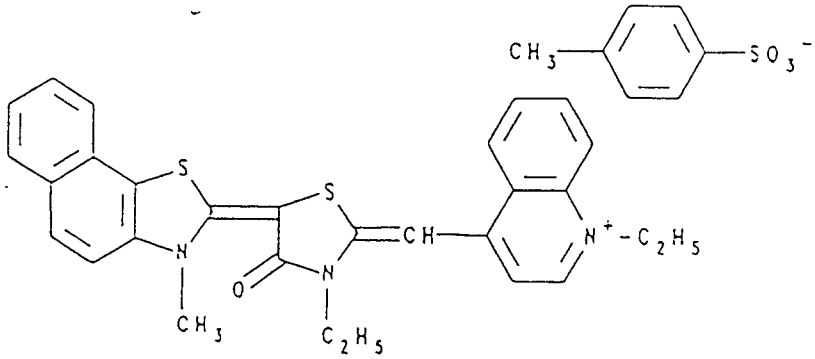
Yhdiste no.	Rakenne
224	
225	
226	

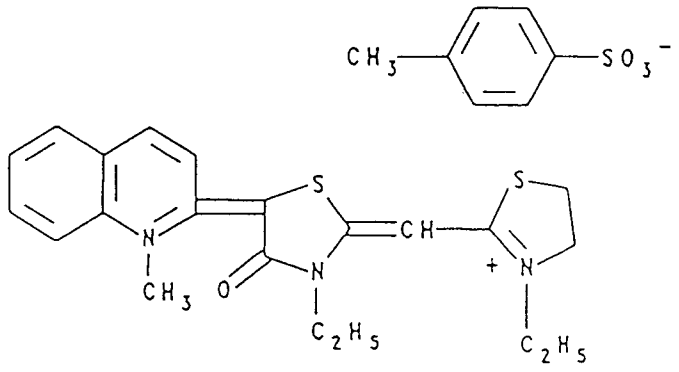
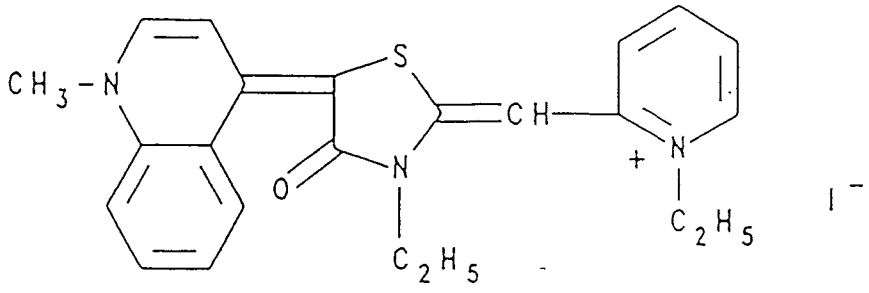
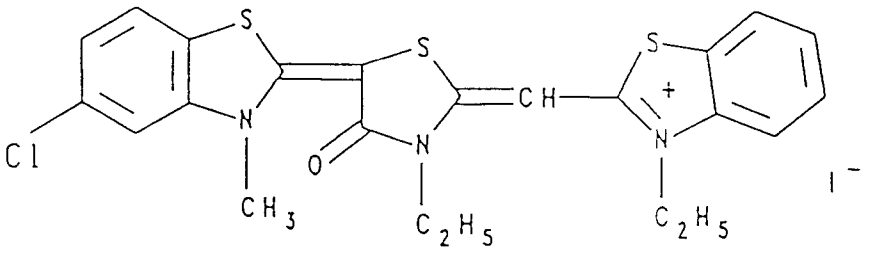
Yhdiste no.	Rakenne
227	
228	
229	

Yhdiste no.	Rakenne
230	
231	
232	

Yhdiste no.	Rakenne
233	
234	
235	

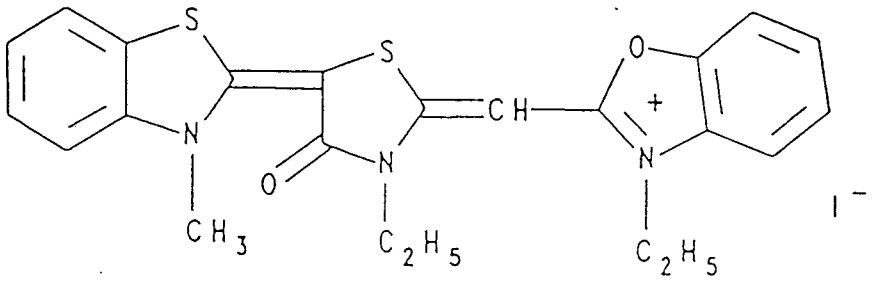
Yhdiste no.	Rakenne
236	
237	
238	

Yhdiste no.	Rakenne
239	
240	
241	

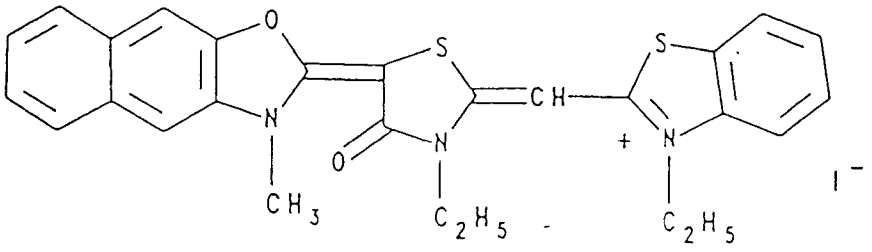
Yhdiste no.	Rakenne
242	
243	
244	

Yhdiste no.	Rakenne

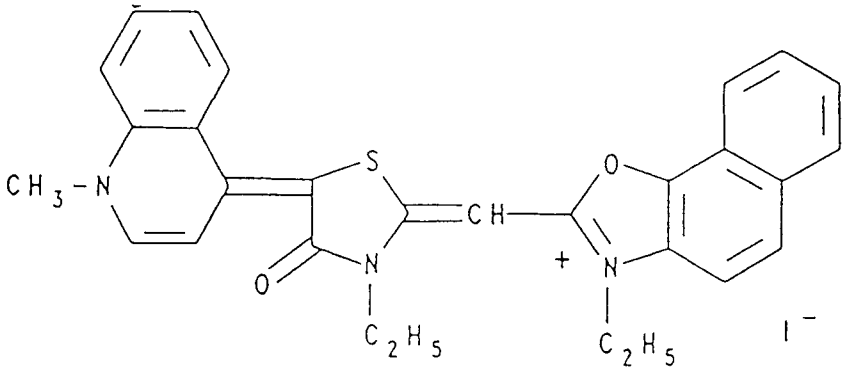
245

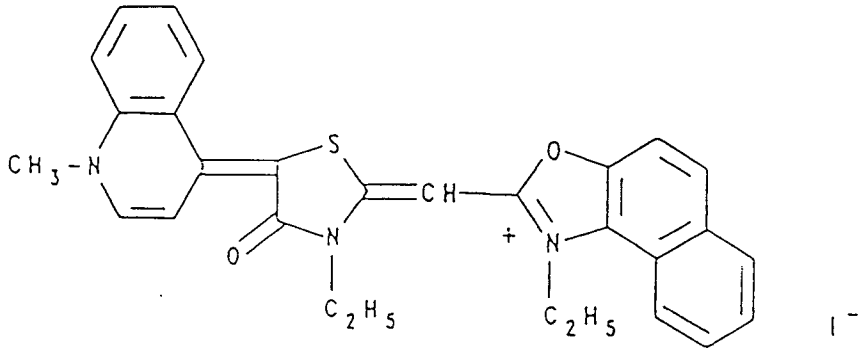
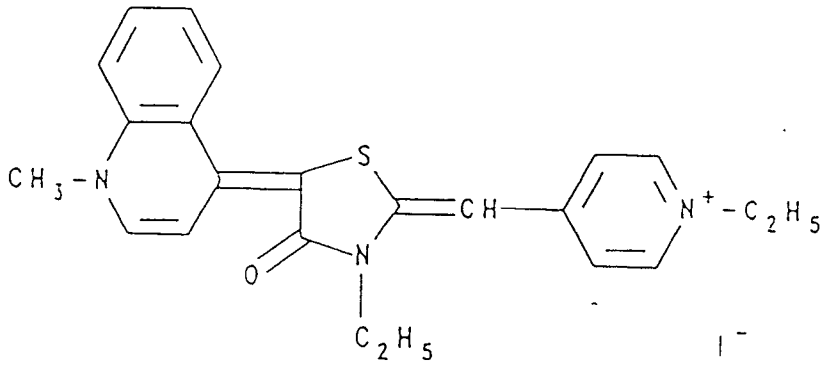
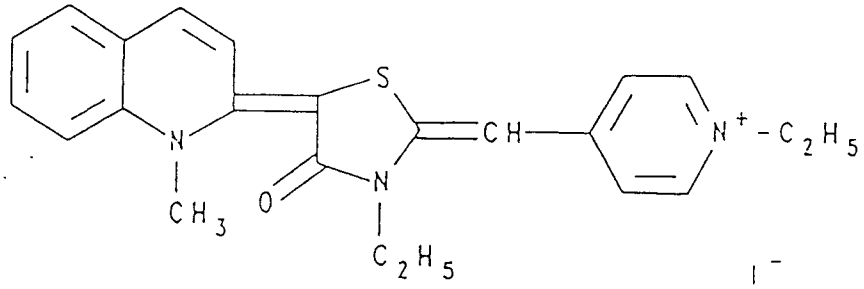


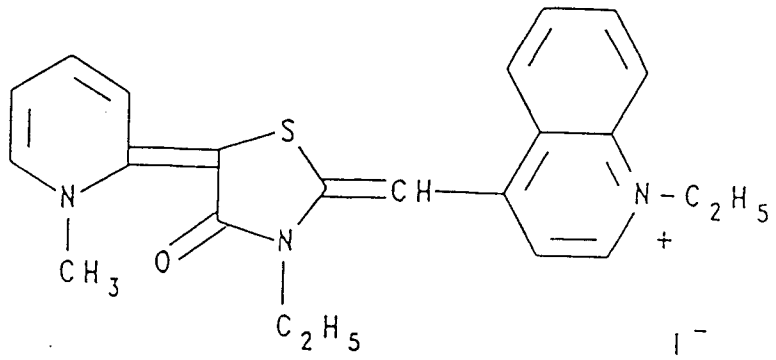
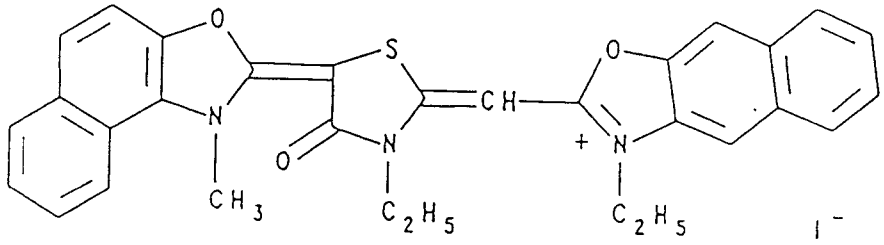
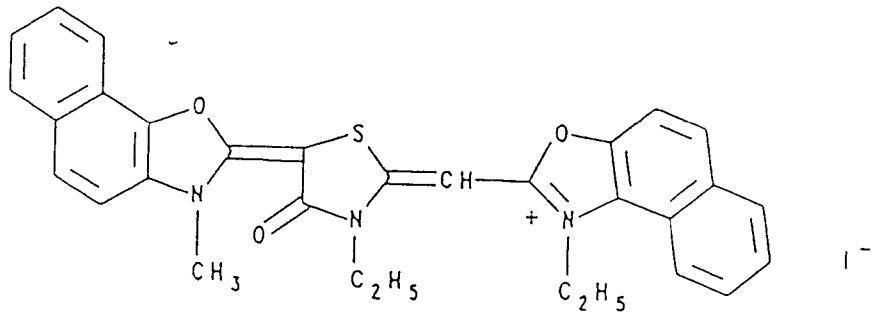
246

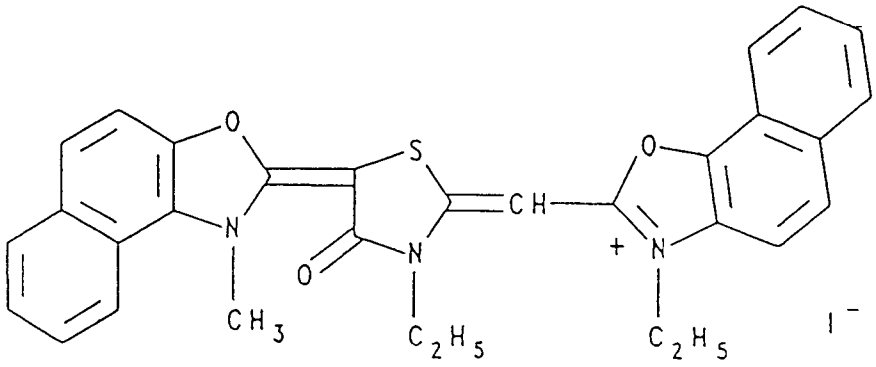
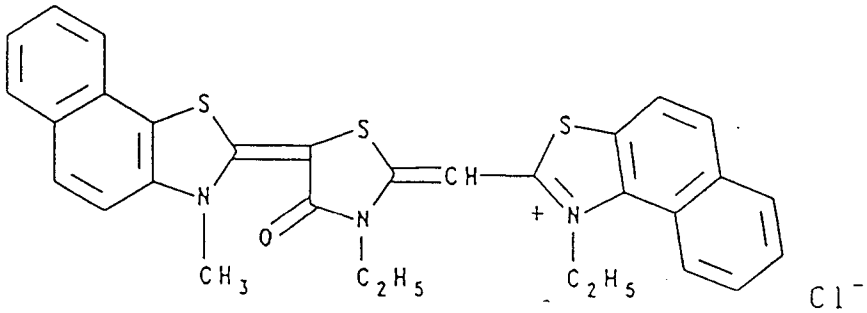
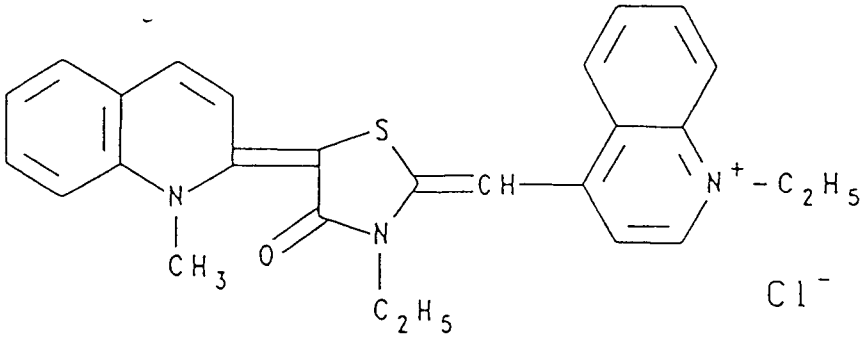


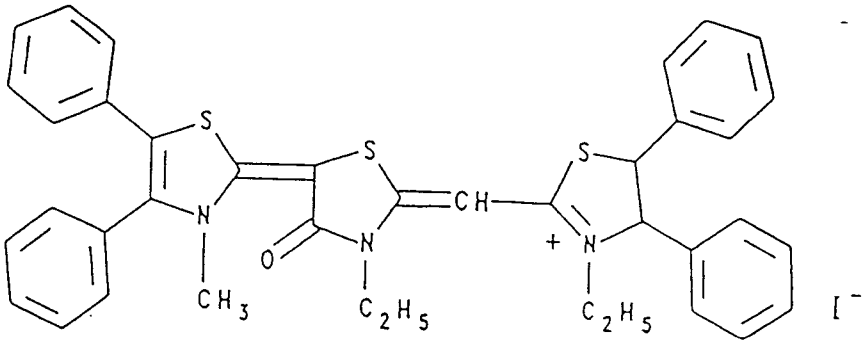
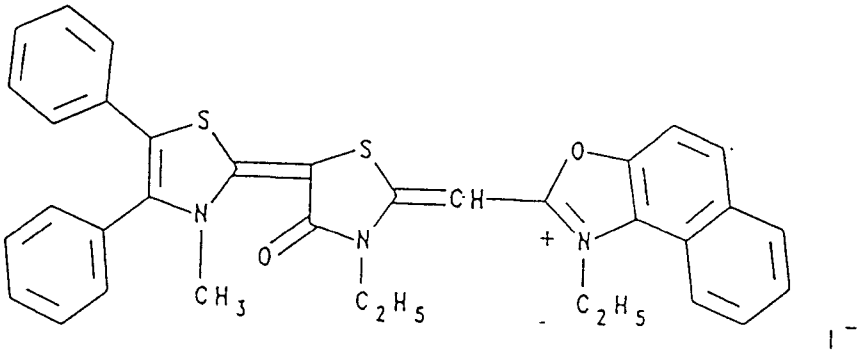
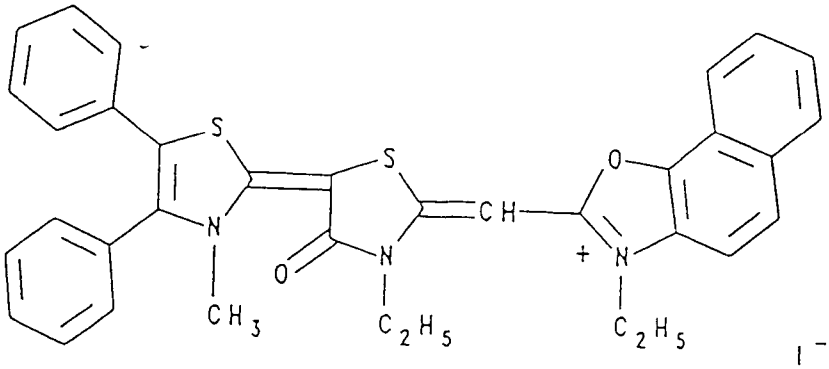
247

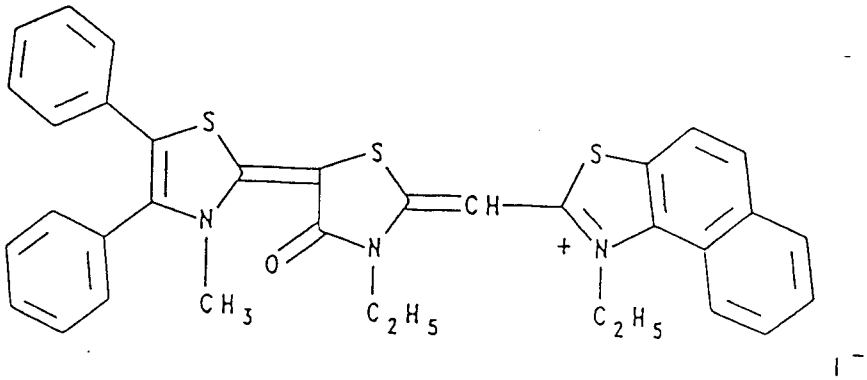
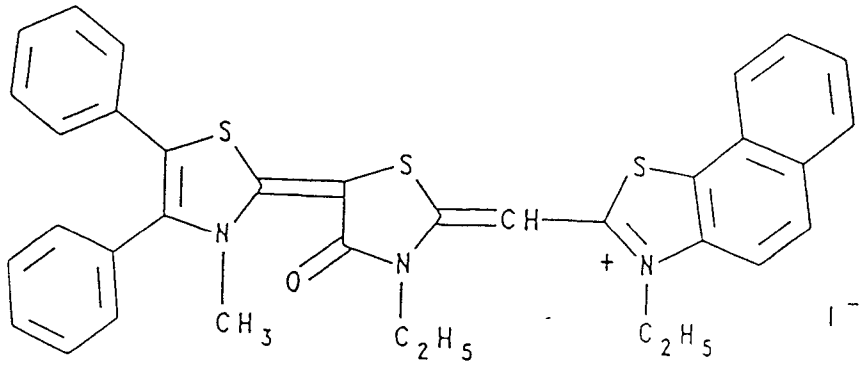
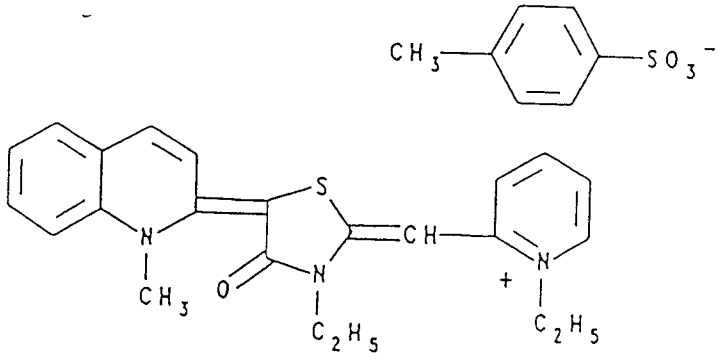


Yhdiste no.	Rakenne
248	
249	
250	

Yhdiste no.	Rakenne
251	
252	
253	

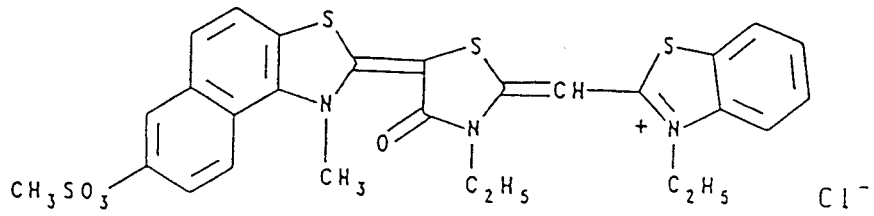
Yhdiste no.	Rakenne
254	
255	
256	

Yhdiste no.	Rakenne
257	
258	
259	

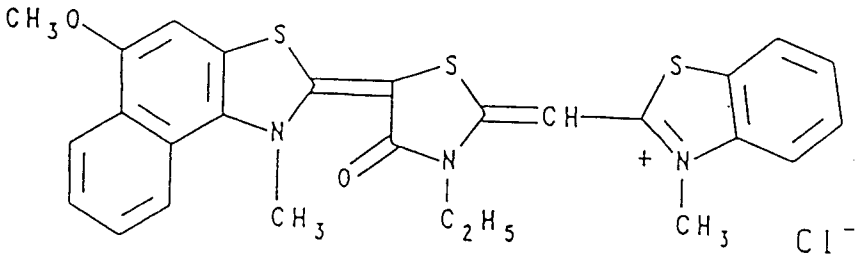
Yhdiste no.	Rakenne
260	
261	
262	

Yhdiste no.	Rakenne

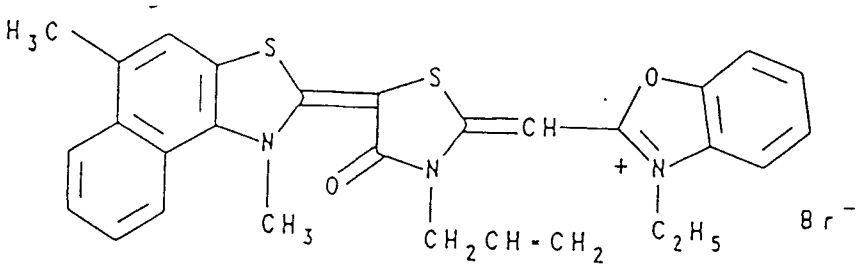
263

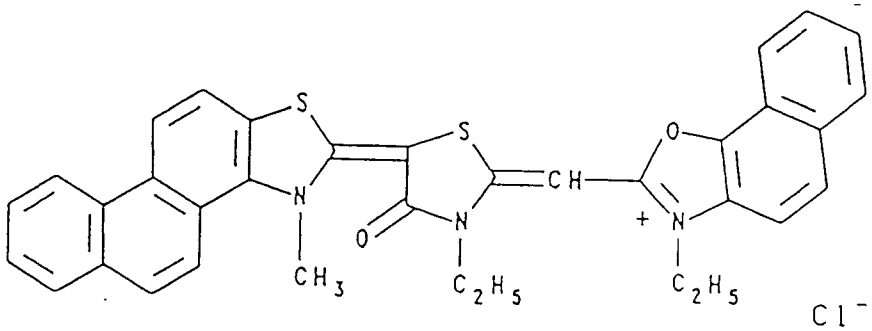
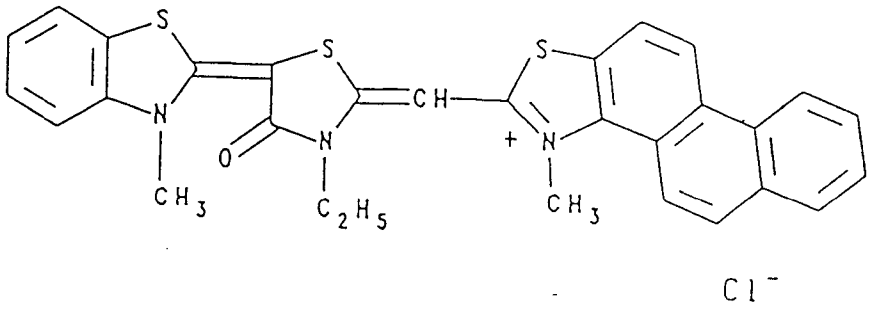
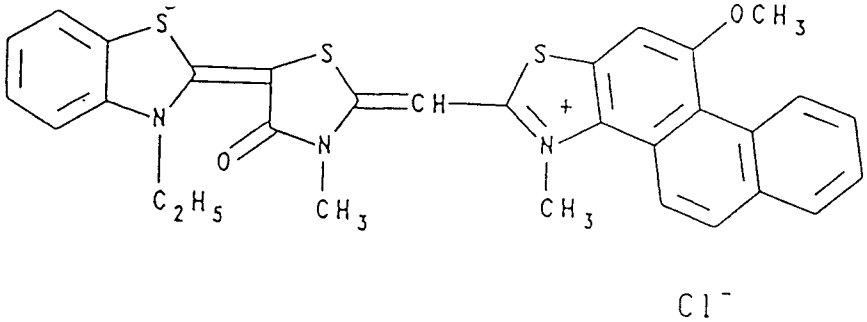


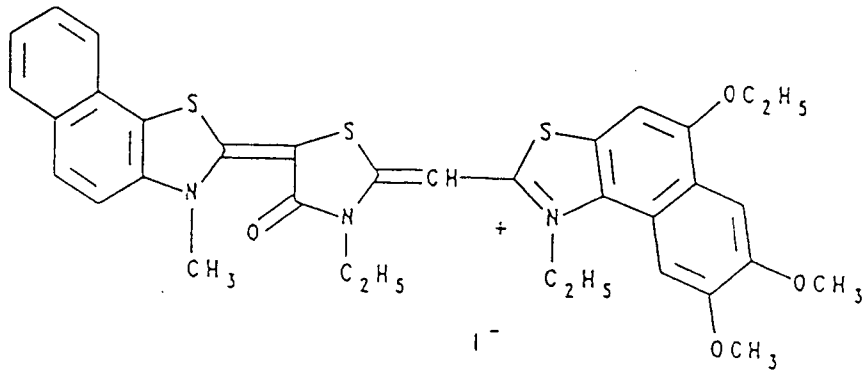
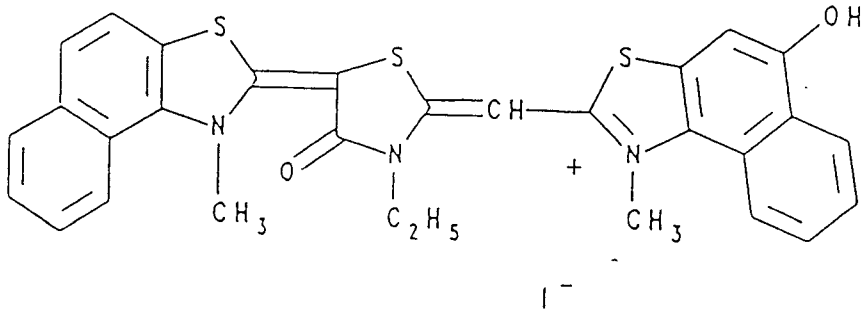
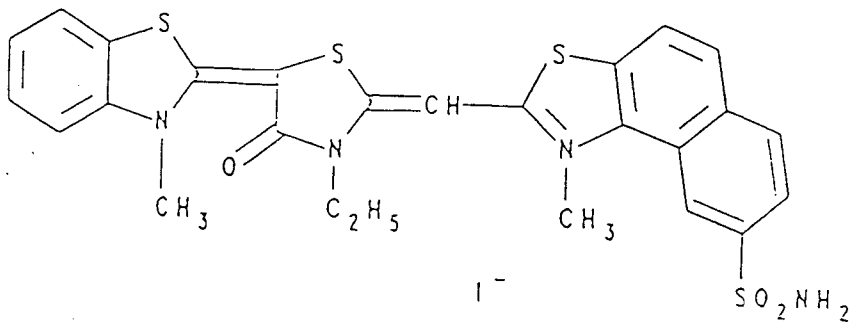
264

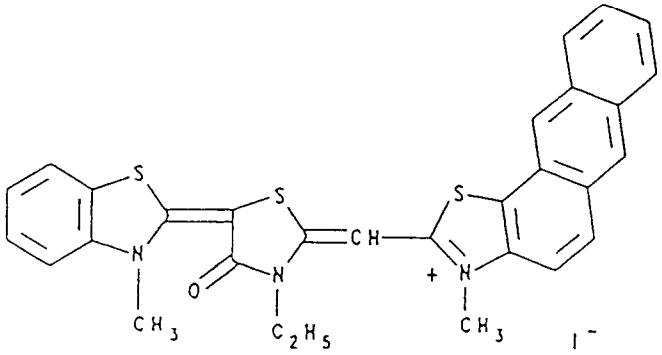


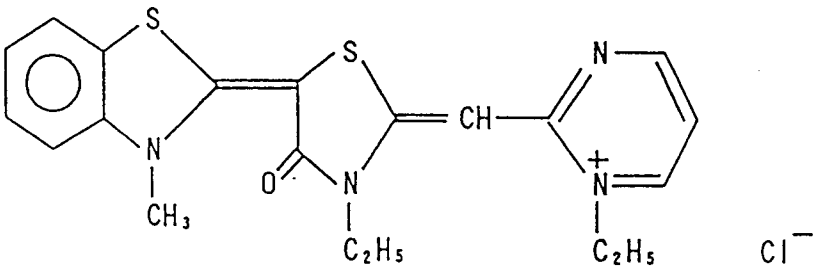
265



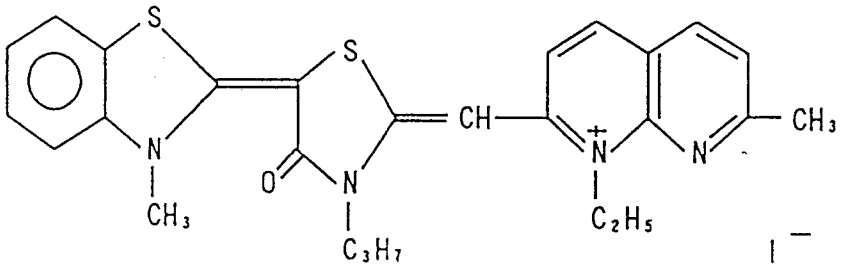
Yhdiste no.	Rakenne
266	
267	
268	

Yhdiste no.	Rakenne
269	
270	
271	

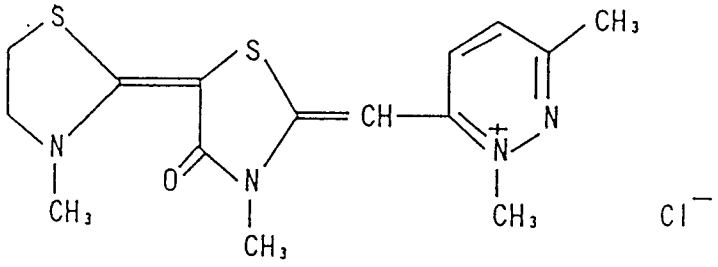
Yhdiste no.	Rakenne
272	



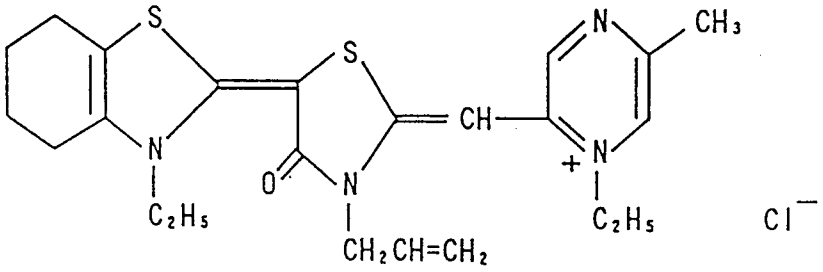
2 7 3



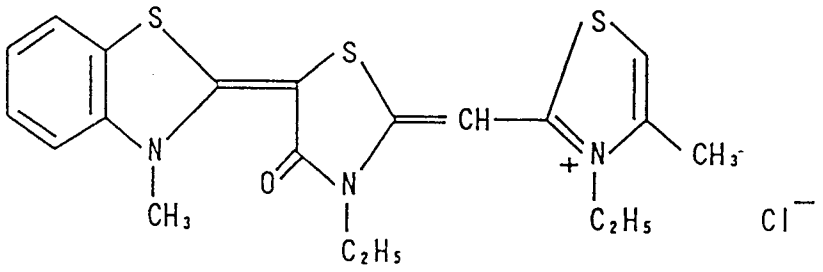
2 7 4



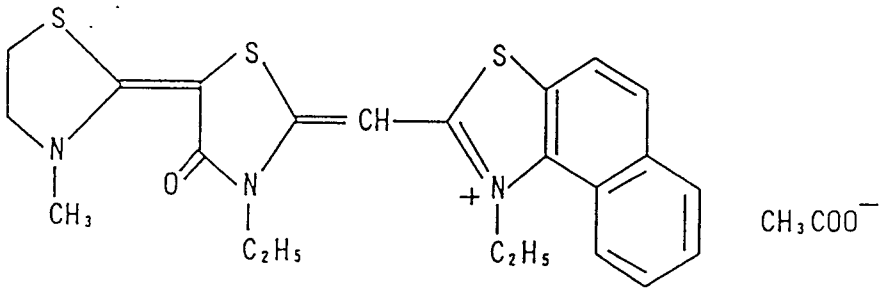
2 7 5



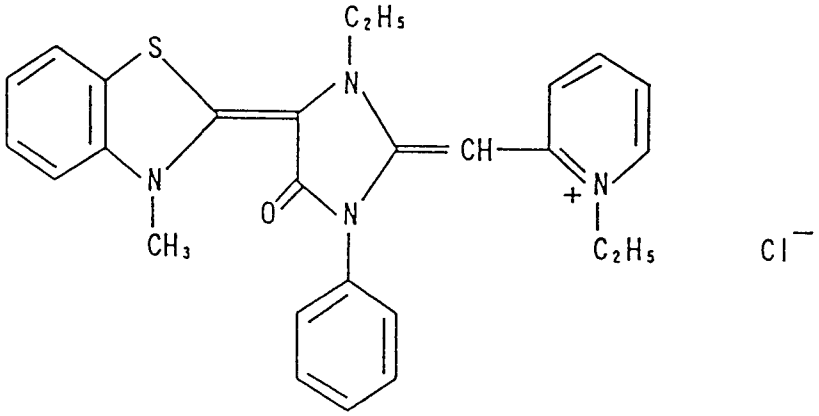
276



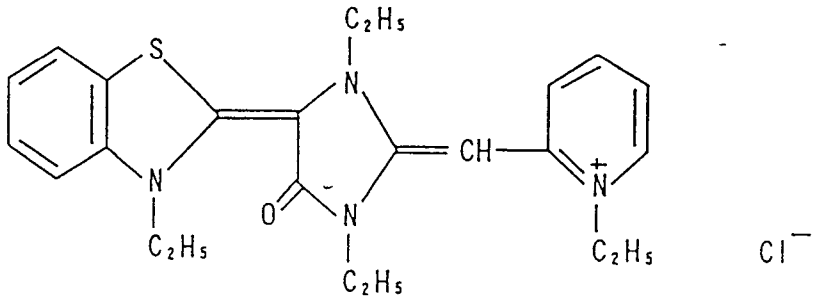
277



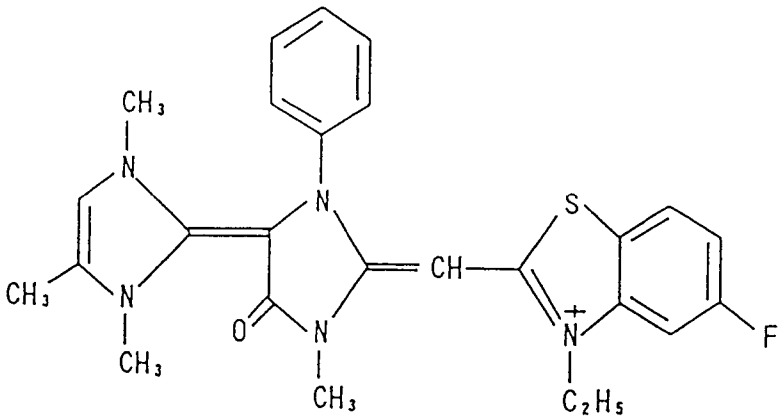
278



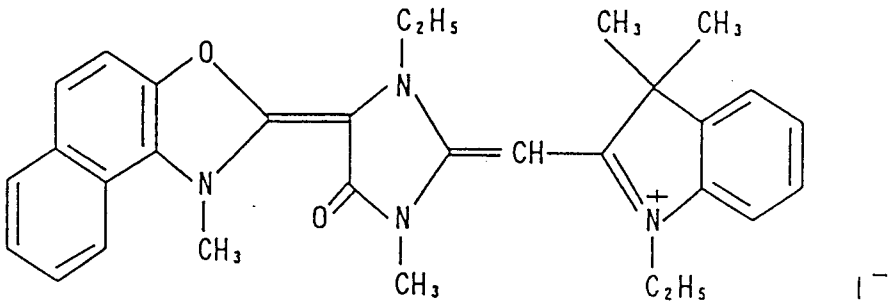
279



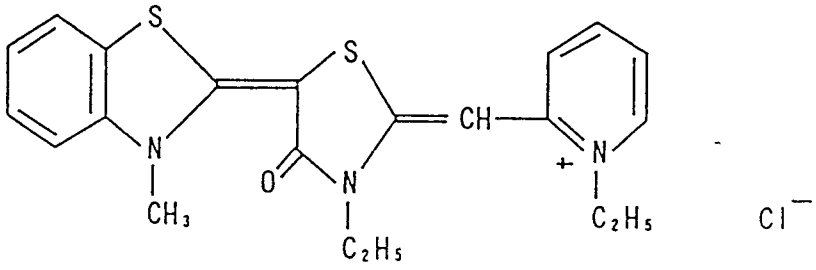
280



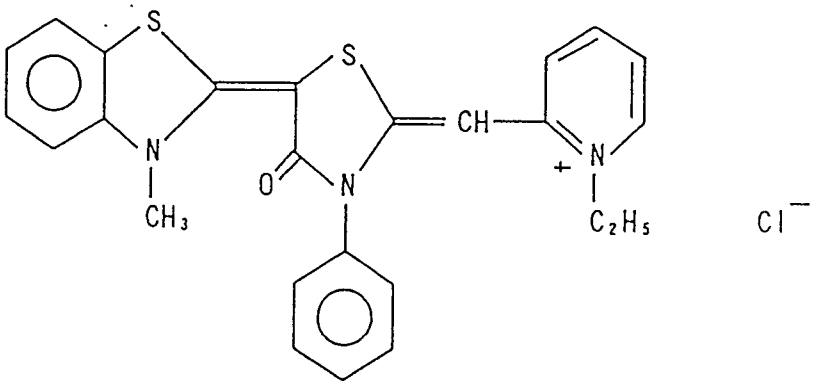
281



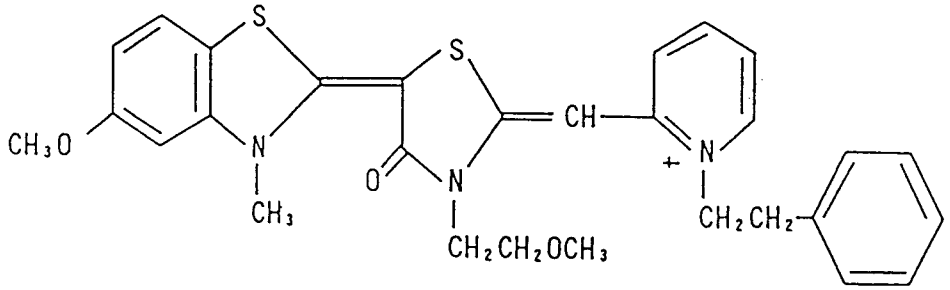
282



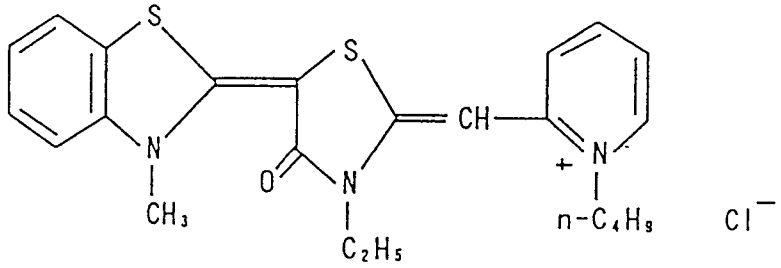
283



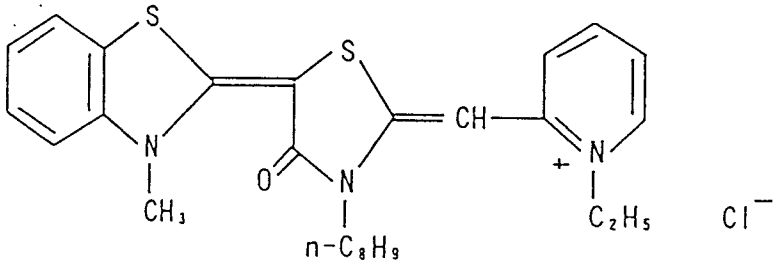
284



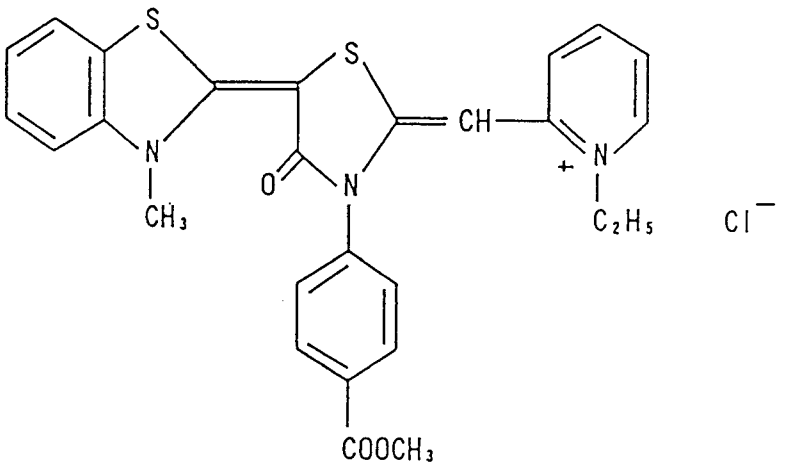
285



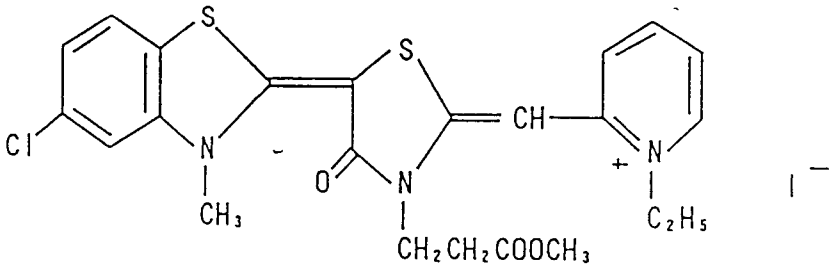
286



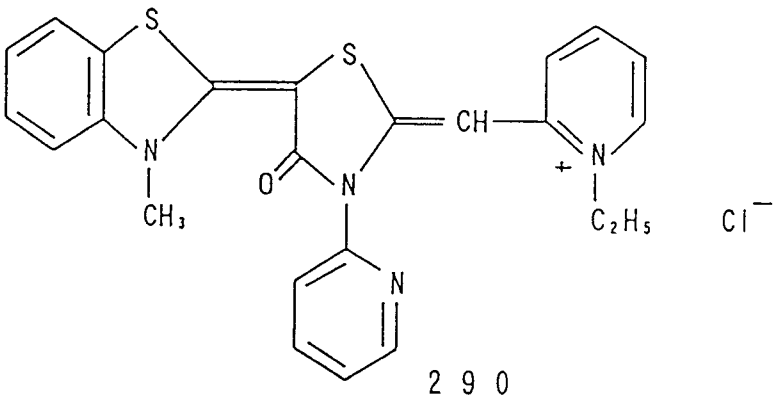
287



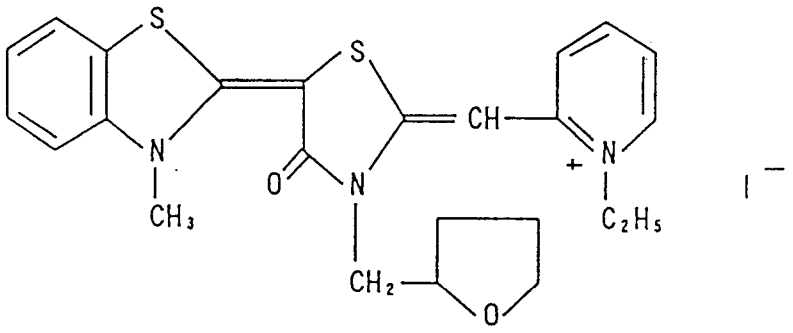
288



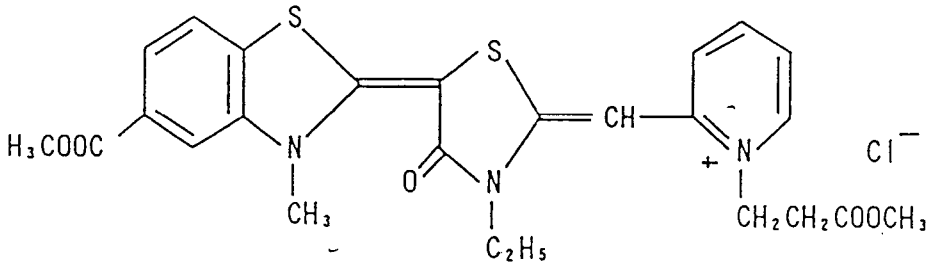
289



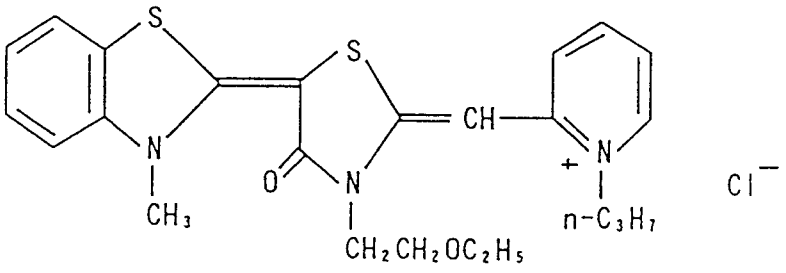
290



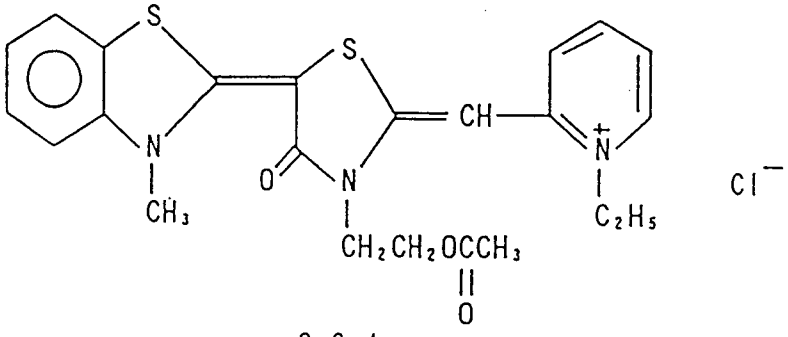
291



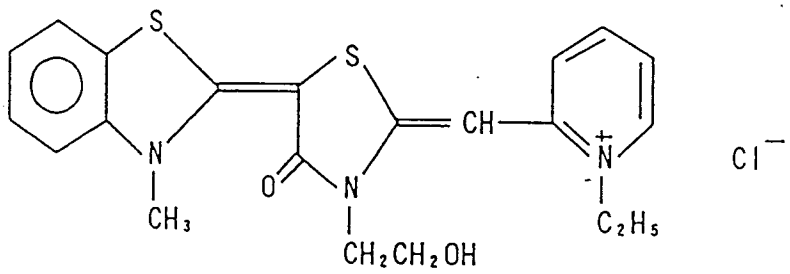
292



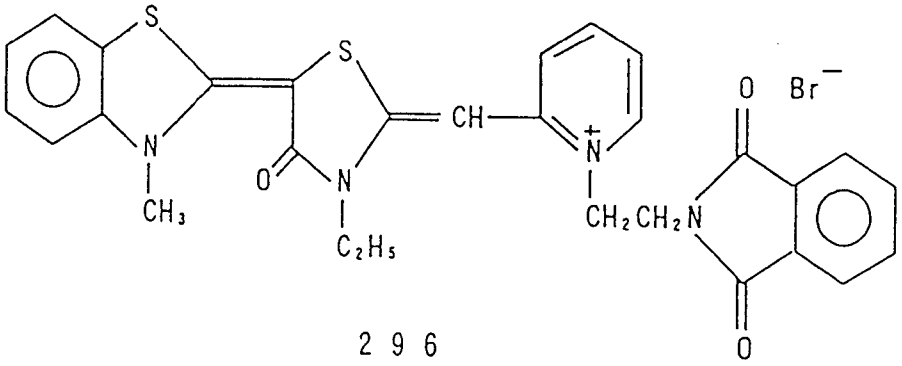
293



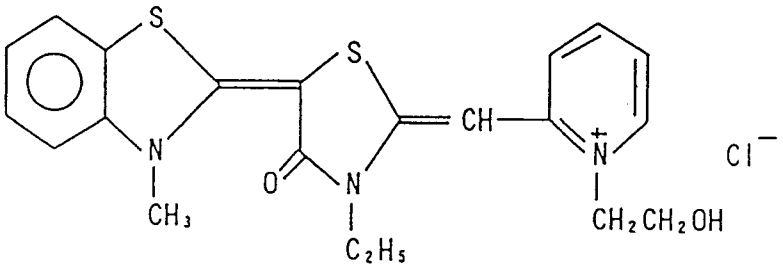
294



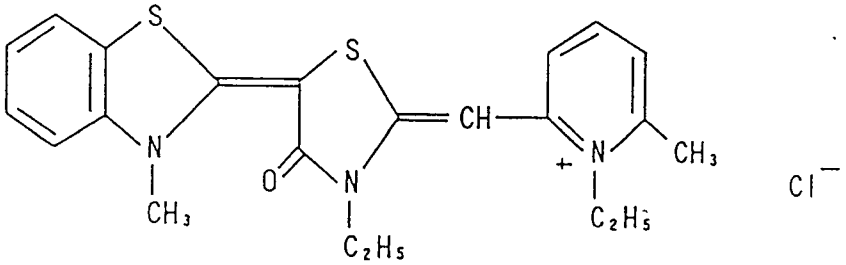
295



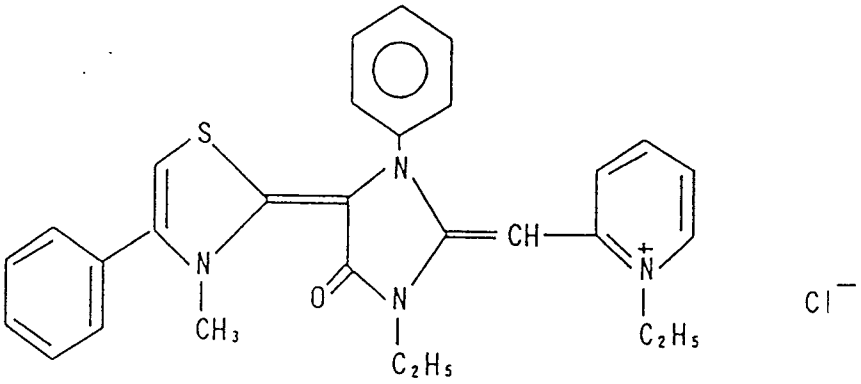
296



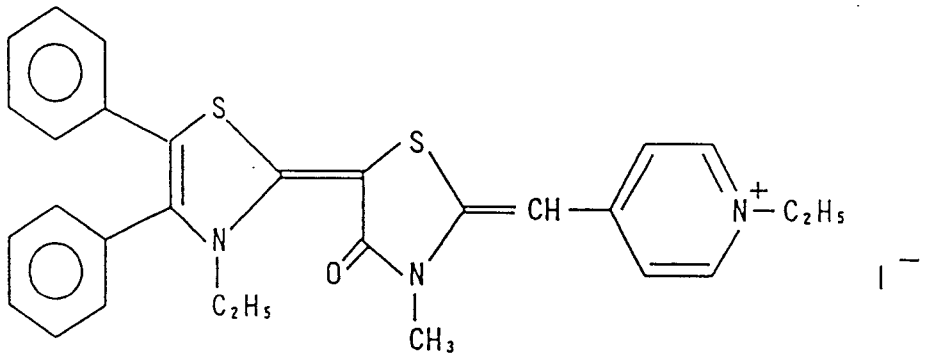
297



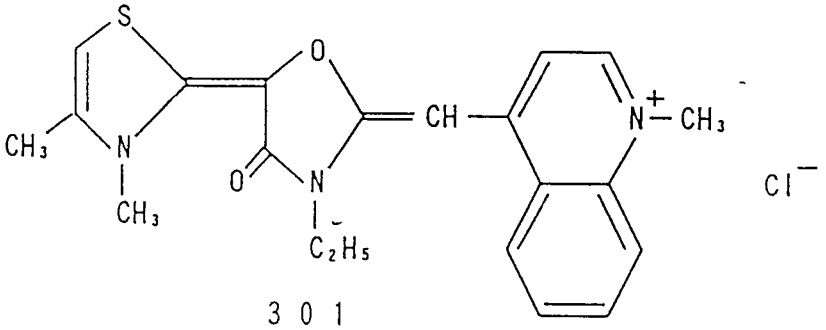
298



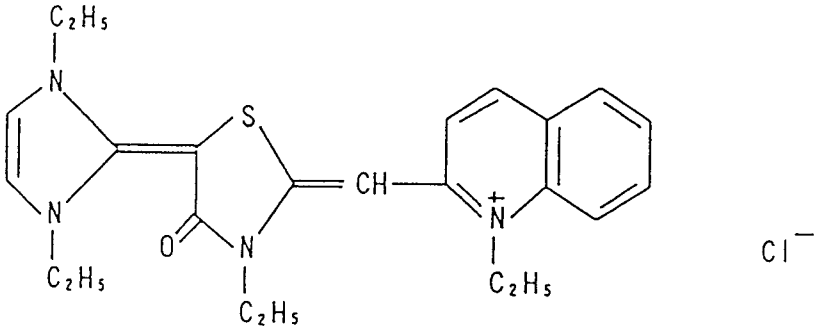
299



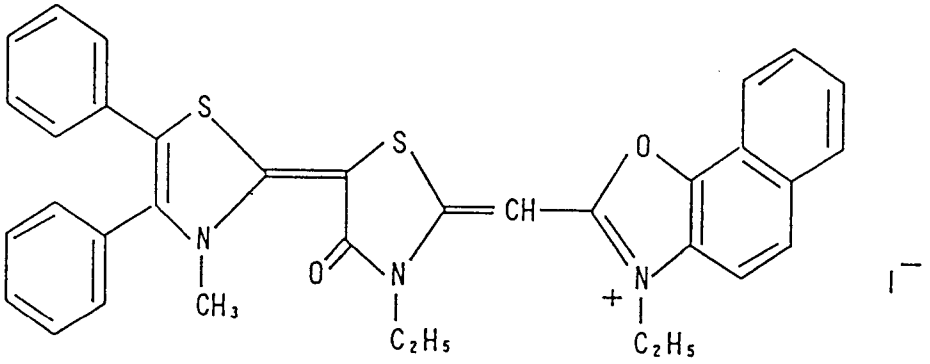
300



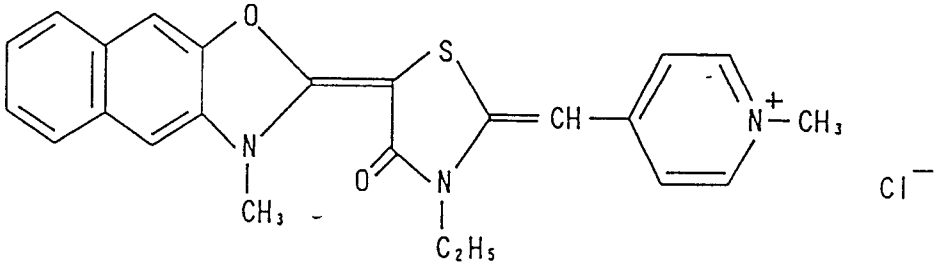
301



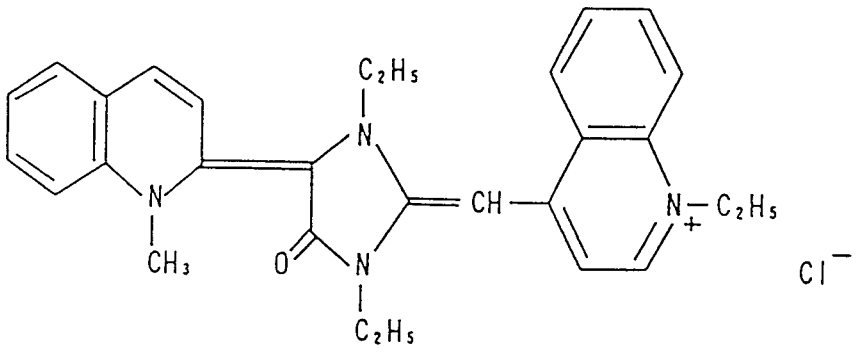
302



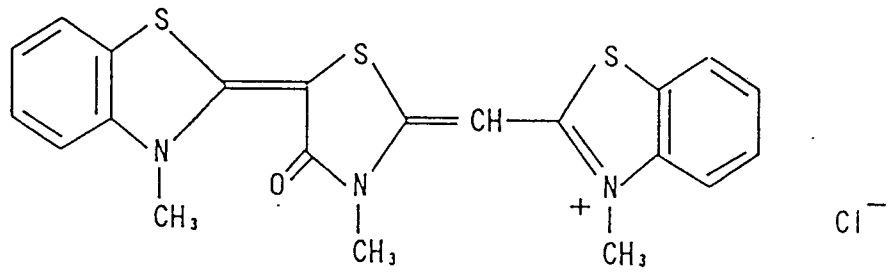
303



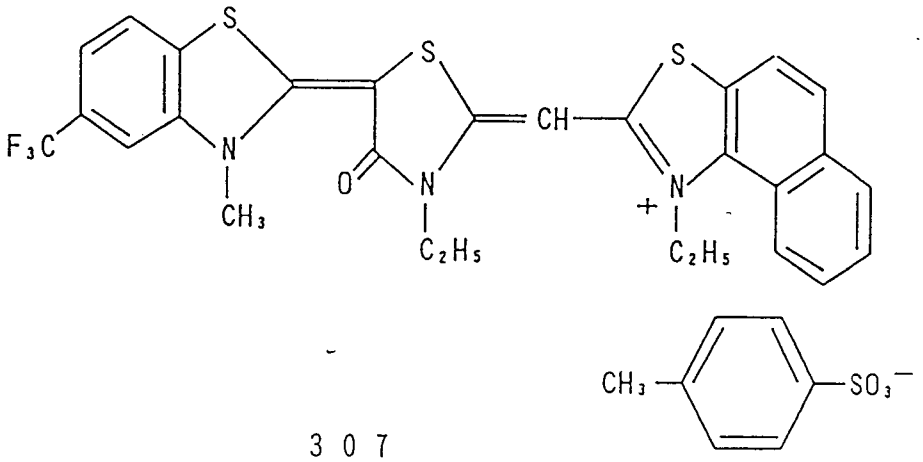
304



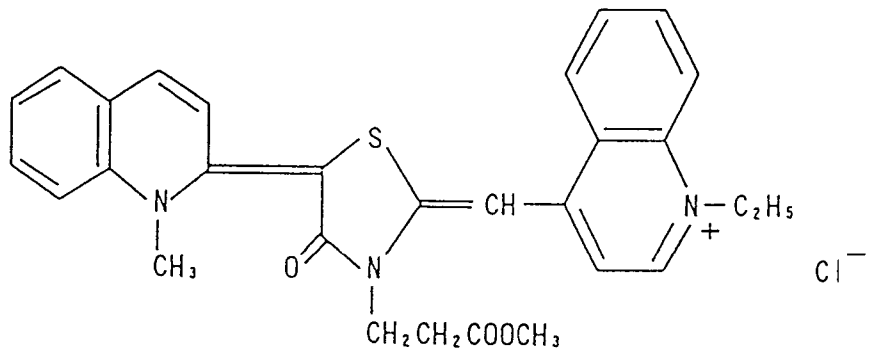
305



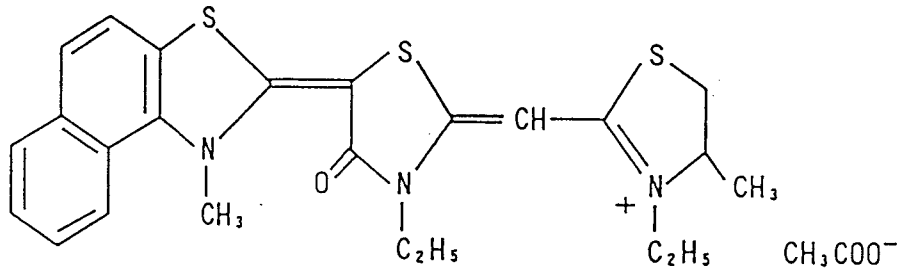
306



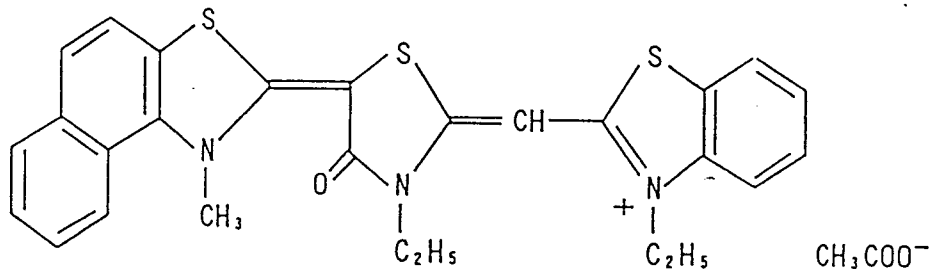
307



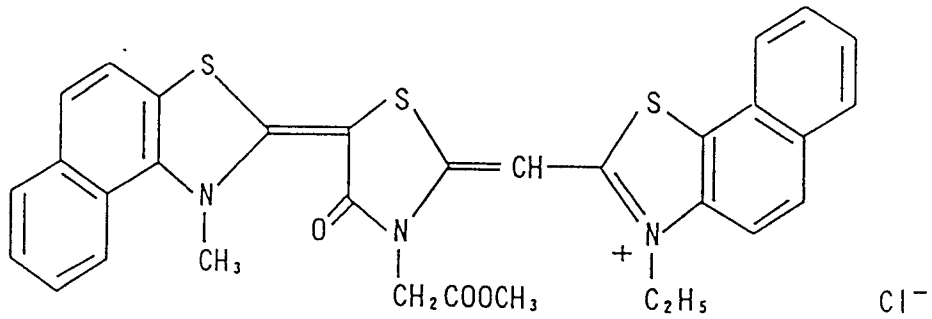
308



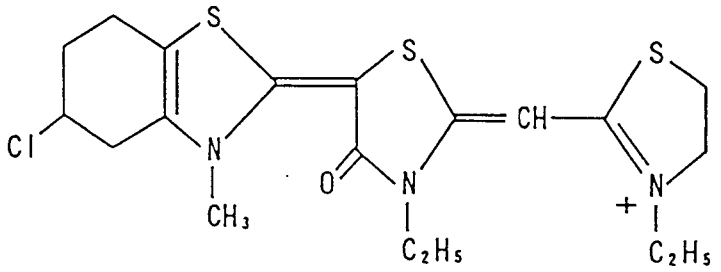
309



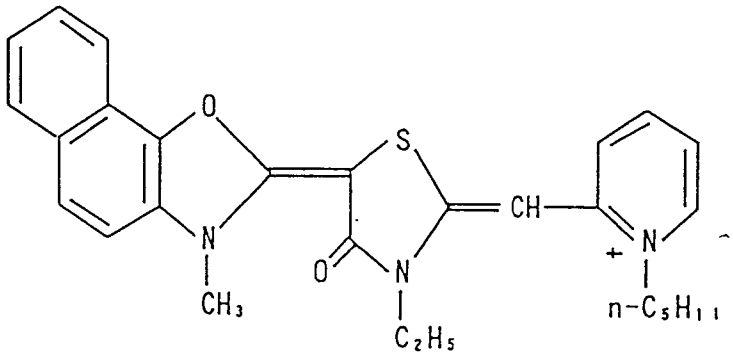
310



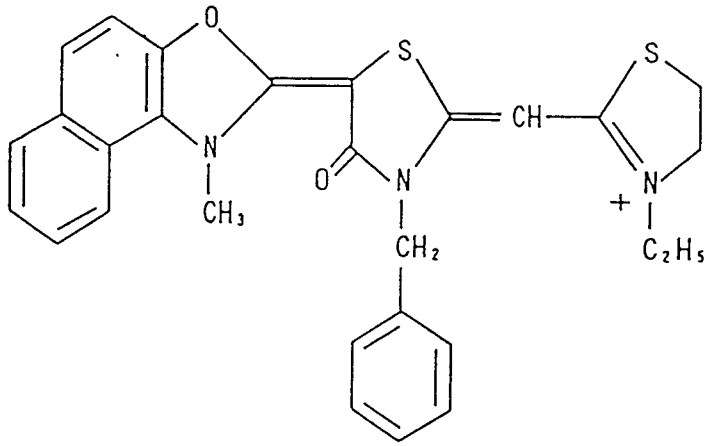
311


S
S
S
Cl
CH
N
O
N
N
+
CH3
C2H5
C2H5
Cl−

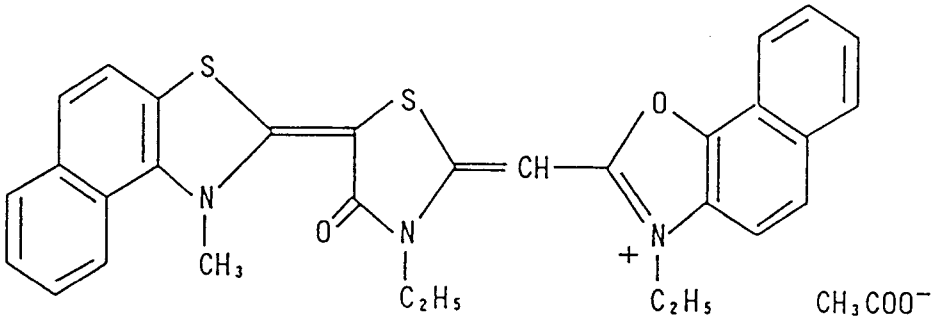
3 1 2


O
S
CH
N
O
N
+
CH3
C2H5
n-C5H11
Cl−

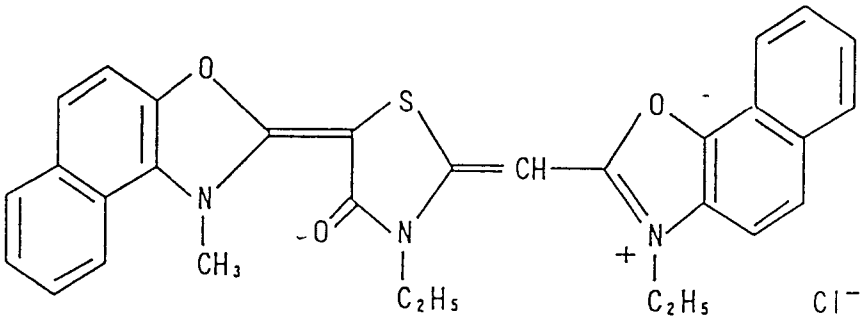
3 1 3


O
S
S
CH
N
O
N
N
+
CH3
CH2
C2H5
Cl−

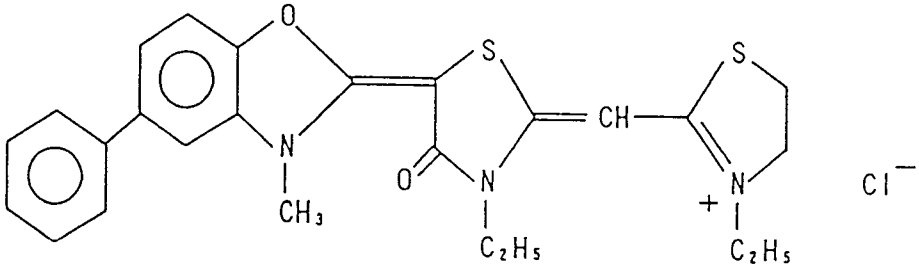
3 1 4



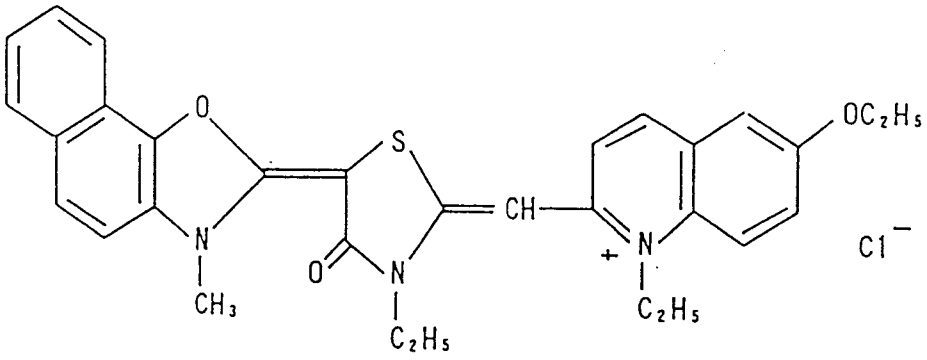
3 1 5



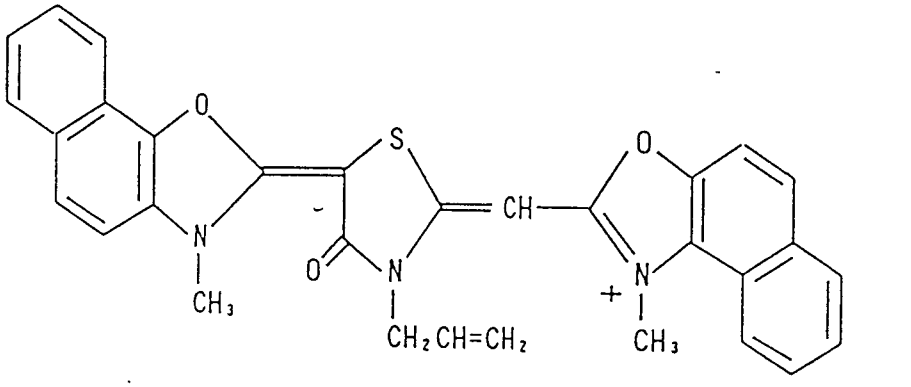
3 1 6



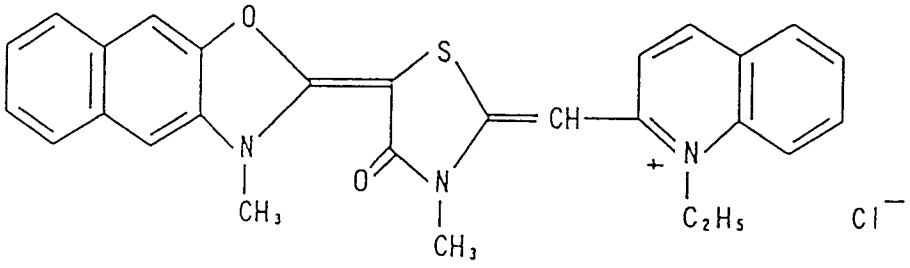
3 1 7



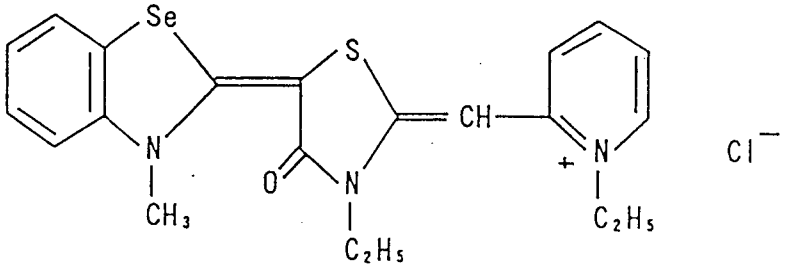
3 1 8



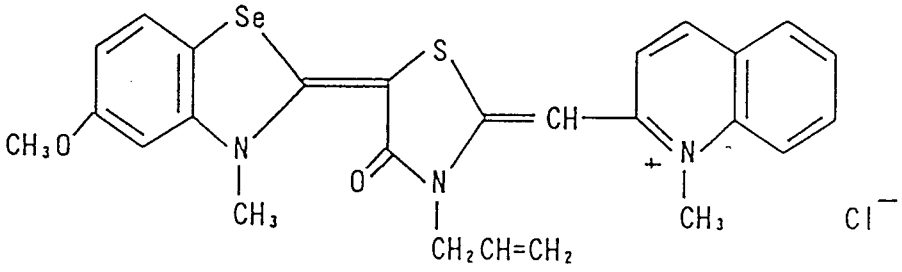
3 1 9



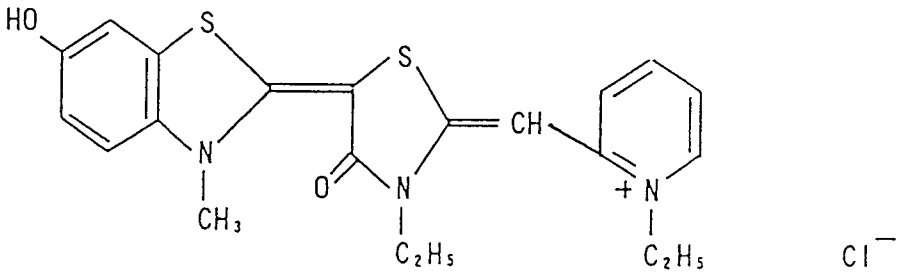
3 2 0



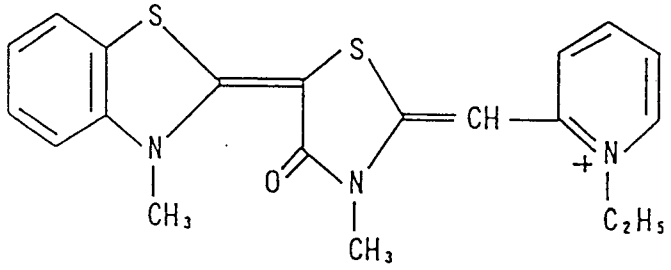
3 2 1



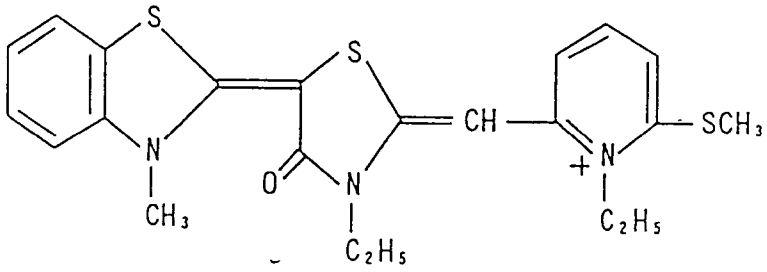
3 2 2



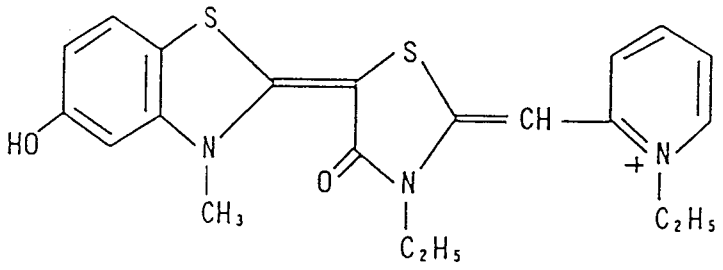
3 2 3


S
S
CH
N
+
N
O
N
CH3
CH3
C2H5
Cl−

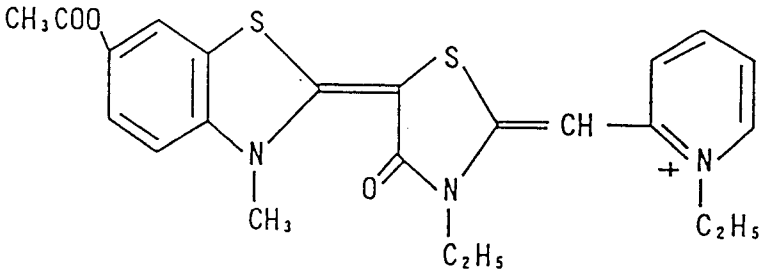
3 2 4


S
S
CH
SCH3
N
+
N
O
N
CH3
C2H5
C2H5
Cl−

3 2 5

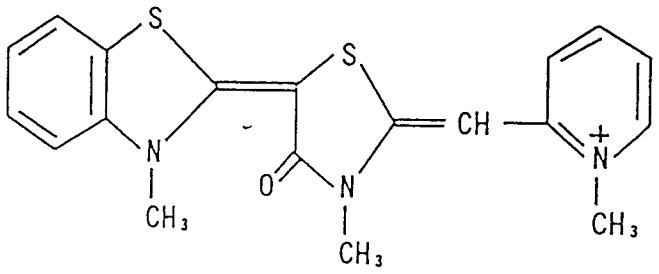

S
S
CH
HO
N
+
N
O
N
CH3
C2H5
C2H5
I−

3 2 6



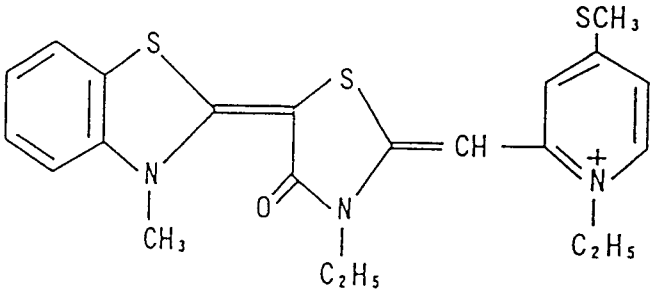
Cl^-

3 2 7



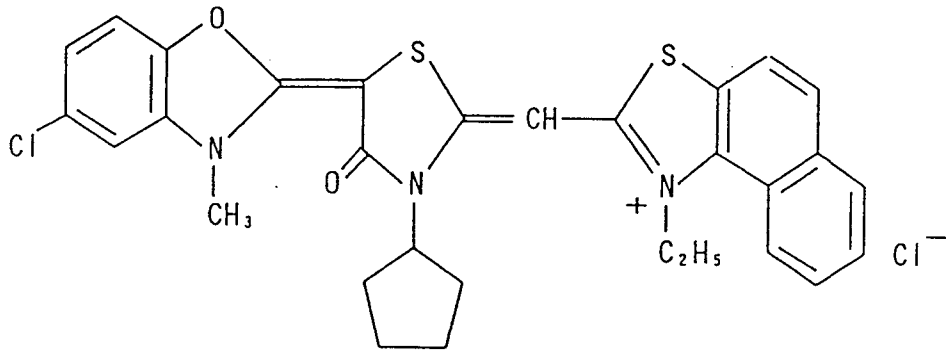
Br^-

3 2 8

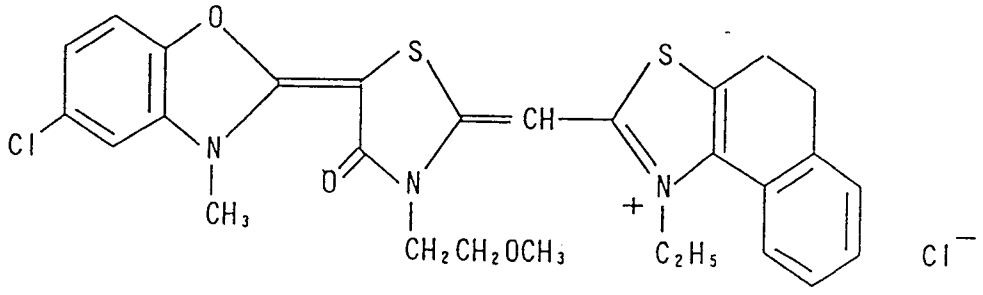


Cl^-

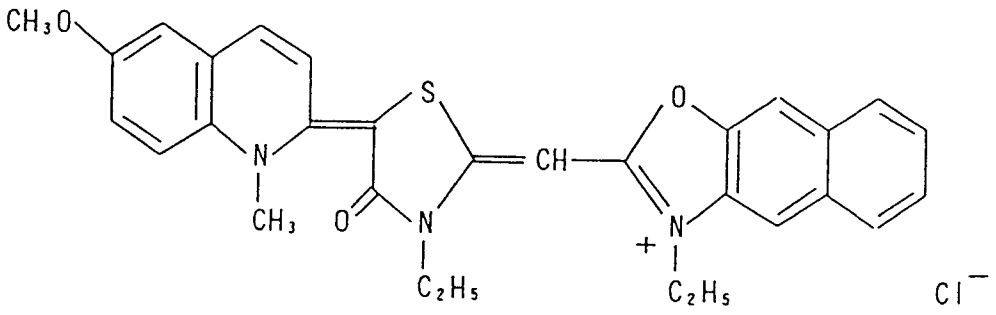
3 2 9



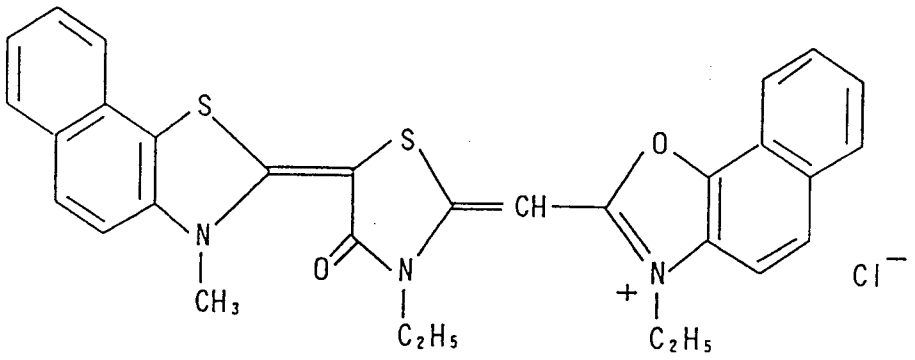
330



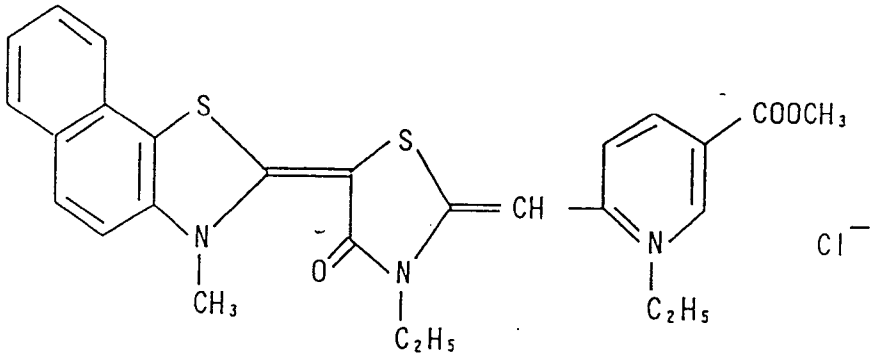
331



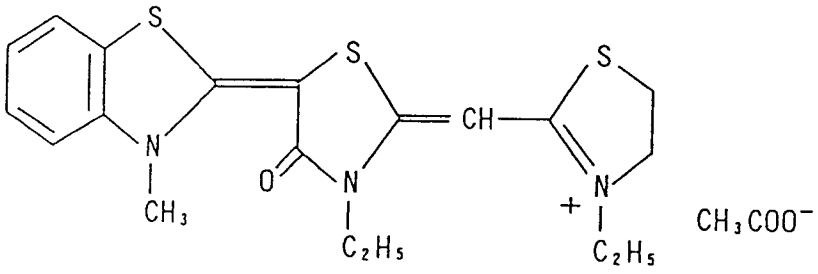
332



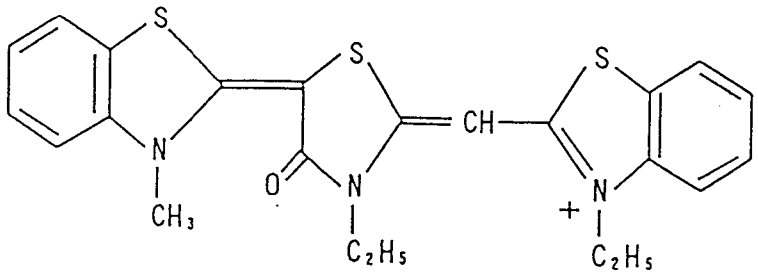
3 3 3



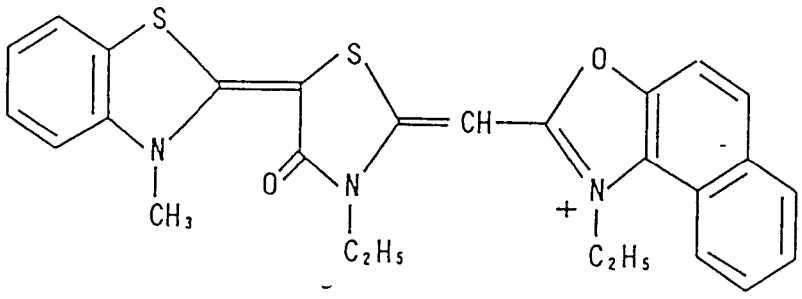
3 3 4



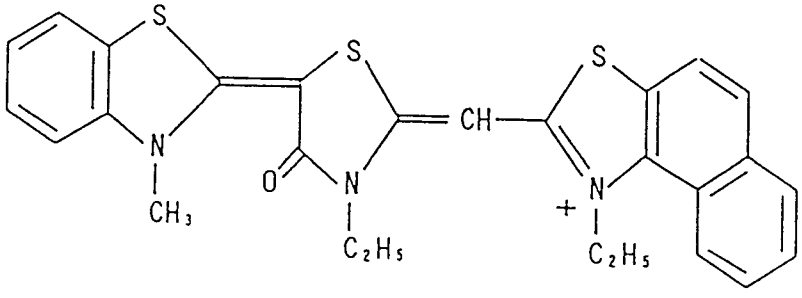
3 3 5


S
S
S
CH
N
O
N
+
N
CH3
C2H5
C2H5
CH3COO−

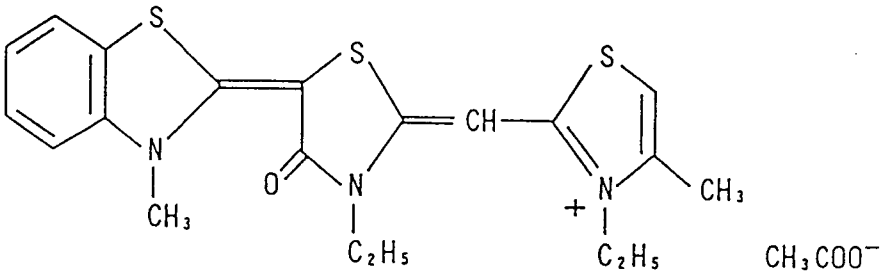
3 3 6


S
S
O
CH
N
O
N
+
N
CH3
C2H5
C2H5
CH3COO−

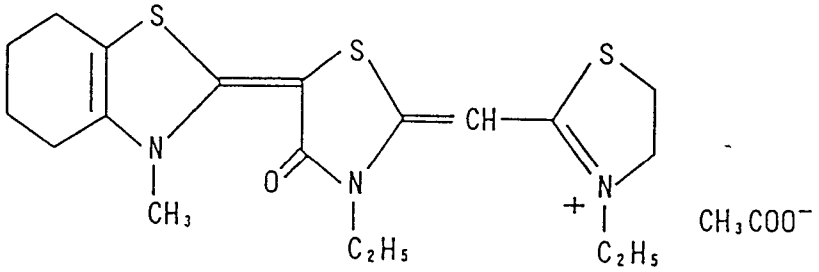
3 3 7


S
S
S
CH
N
O
N
+
N
CH3
C2H5
C2H5
CH3COO−

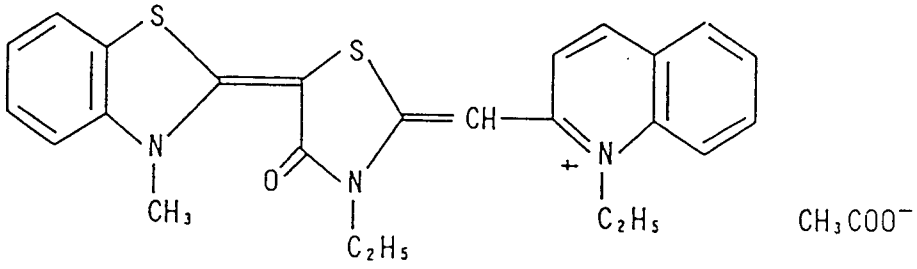
3 3 8


S
S
S
CH
N
CH3
O
N
+
N
CH3
C2H5
C2H5
CH3COO−

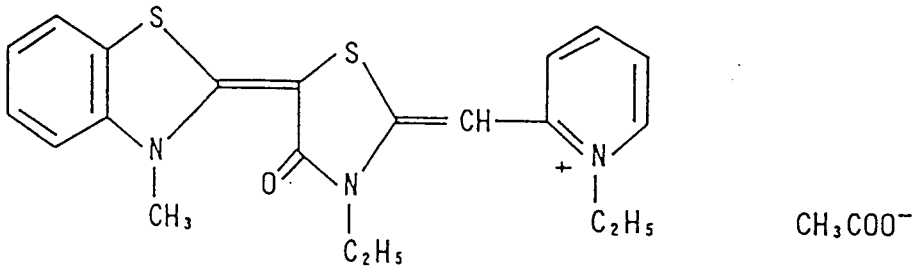
3 3 9


S
S
S
CH
N
CH3
O
N
+
N
C2H5
C2H5
CH3COO−

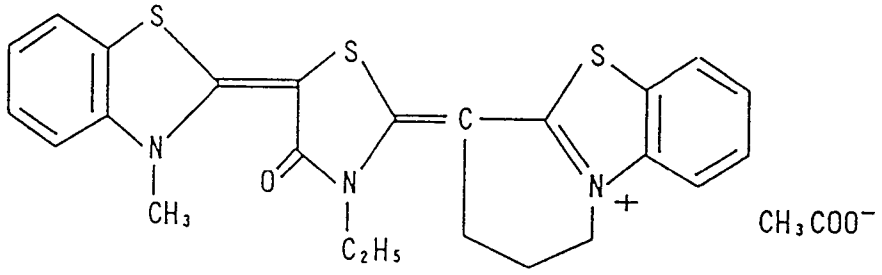
3 4 0


S
S
CH
N
CH3
O
N
+
N
C2H5
C2H5
CH3COO−

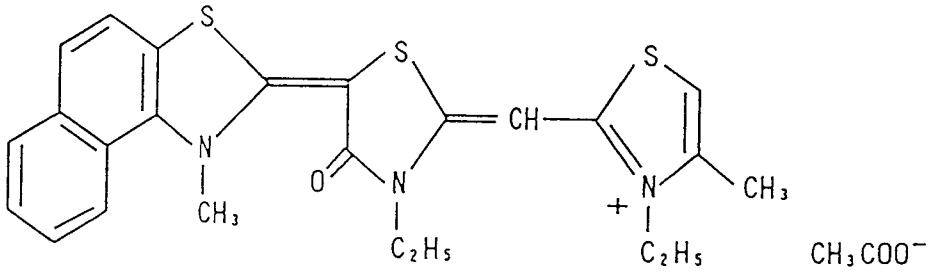
3 4 1


S
S
CH
N
O
N
+
N
CH3
C2H5
C2H5
CH3COO−

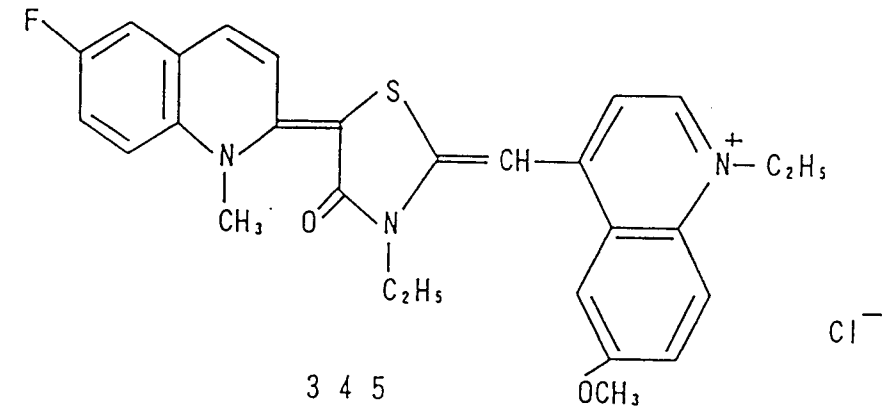
3 4 2


S
S
S
C
N
O
N
+
CH3
C2H5
CH3COO−

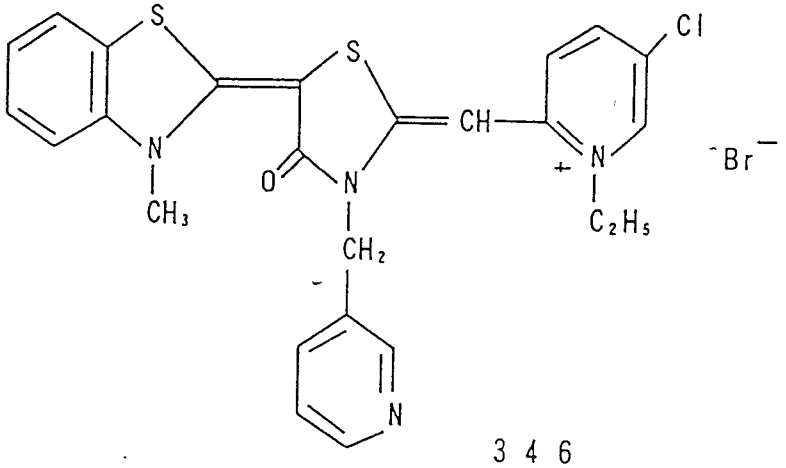
3 4 3


S
S
S
CH
N
O
N
+
N
CH3
CH3
C2H5
C2H5
CH3COO−

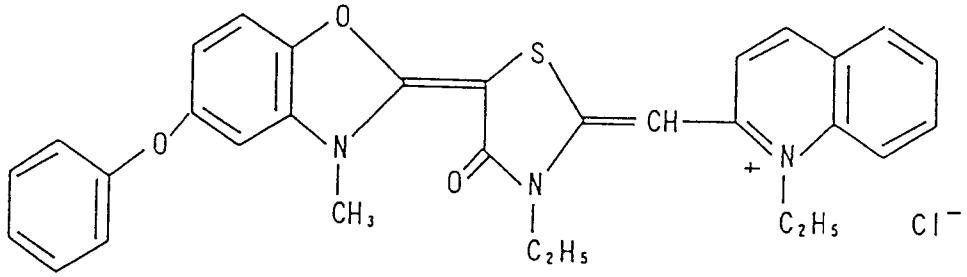
3 4 4



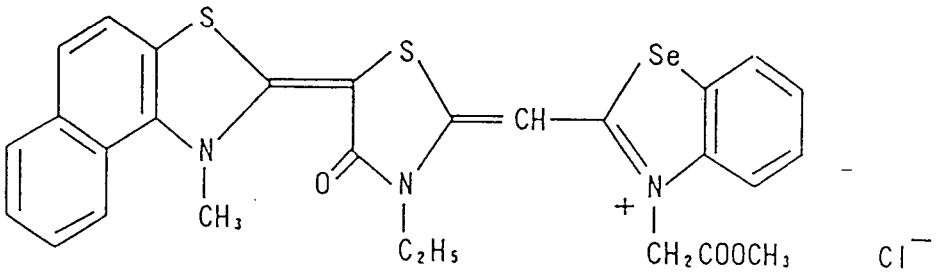
3 4 5



3 4 6



3 4 7



3 4 8

Esimerkkinä esitetyistä yhdisteistä erityisen edullisia yhdisteitä ovat numerot 2, 8, 13, 28, 39, 57, 204, 211, 214, 215, 224, 232, 256, 277, 278, 283, 310, 316, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 342 ja 344.

Synteesiesimerkki 1-1 (Yhdiste 34)

29,7 g 5-[(3-metyyli-2(1H)-1,2-dihydrobentsotiatsolylideeni)-2-metyylimerkapto-4-tiatsoloni-eto-p-tolueenisulfonaattia ja 20 g 1-etyyli-4-metyylibentsoksatsolium-p-tolueenisulfonaattia sekoitettiin 450 ml:ssa asetonitriiliä.

Seokseen lisättiin 12,5 ml trietyyliamiinia 40°C:ssa, ja seosta sekoitettiin 1 tunti.

Sitten seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 1 tunti.

Sakka suodatettiin pois ja pestiin 200 ml:lla asetonitriiliä ja kuivattiin.

Asetonitriili/kloroformista (1:1 tilavuus/tilavuus) kiteyttämisen jälkeen saatiin puhdas tuote 35-% saannolla, sp. 256 - 258°C. (λ_{max}^{MeOH} = 485 nm (ε = 7,54 x 10^4).

Synteesiesimerkki 2 (Yhdiste 245)

4 g yhdistettä 34 liuotettiin 500 ml:aan metanoli/kloroformia (1:1 tilavuus/tilavuus).

Tähän liuokseen lisättiin huoneenlämpötilassa 4 g natriumjodidia 100 ml:ssa metanolia, ja haihdutettiin noin 300 ml:aan. Sakka suodatettiin pois ja pestiin metanolilla ja kuivattiin. Saatiin yhdiste 245 82-% saannolla, sp. 272 - 274°C (hajoaa) λ_{max}^{MeOH} = 485 nm (ε = 7,98 x 10^4).

Synteesiesimerkki 3 (yhdiste 28)

(a) Menetelmä hopea-asetaattia käyttämällä:

2,0 g yhdistettä 245 liuotettiin 800 ml:aan metanolia ja 200 ml:aan kloroformia kuumentaen, ja liuos suodatettiin kerran. Suodokseen lisättiin 2 g hopea-asetaattia, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Kun reaktioseos oli suodatettu, suodokseen lisättiin 1 g hopea-asetaattia, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Suodattamisen jälkeen suodoksessa olevat liuottimet tislattiin pois alennetussa paineessa lämpötilassa 40°C tai alle. Jäännökseen lisättiin 200 ml etyyliasetaattia. Muodostuneet kiteet murskattiin, ja seosta sekoitettiin. Muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin 200 ml:aan metanolia. Liuos suodatettiin seliitin läpi (Celite 545, kaupallisesti saatavaa piimaata yhtiöstä Manville Sales Corp.). Suodos konsentroitiin alennetussa paineessa noin 1/5-tilavuuteen. Konsentraattiin lisättiin etyyliasetaattia kiteiden saostamiseksi. Kiteet otettiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaa-

tilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,4 g keltaista kiinteää ainetta. Saanto: 80 %. Sp.: 140 - 145°C.
(λ_{max}^{MeOH} = 485 nm (ε = 7,19 x 10^4).

(b) Menetelmä ioninvaihtohartsia käyttämällä:

250 g ioninvaihtohartsia (DIAION WA-21, valmistaja yhtiö Mitsubishi Chemical Ind. Ltd.) pakattiin kolonniin ja käsiteltiin 2,5 l:lla 1N natriumhydroksidi/metanoli-liuosta ja käsiteltiin sitten 1,5 l:lla 1N etikkahappo/metanoli-liuosta.

7 g yhdistettä 34 0,5 l:ssa 1N etikkahappo/metanoli-liuosta ajettiin edellä kuvatun kolonnin läpi.

Yhdiste 28 eluoitiin 1N etikkahappo/metanoli-liuoksella, ja laimennusaine konsentroitiin alennetussa paineessa noin 100 ml:ksi, ja tähän jäännökseen lisättiin 0,71 etyyliasetaattia. Saostunut tuote kerättiin imupullolla suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla. Kuivattiin, jolloin saatiin 5,0 g puhdasta yhdistettä 28, saanto 87 %.

Sulamispiste ja λ_{max}^{MeOH} (ε_{max}) olivat samat kuin kuvattiin kohdassa (a) edellä.

Synteesiesimerkki 4 (Yhdiste 82)

40,0 g 5-[(3-metyyli-2(3H)-2,3-dihydronafto[1,2-d]tiatsolylideeni]-2-metyylimerkapto-4-tiatsoloni-eto-p-tolueenisulfonaattia ja 29,3 g 3-etyyli-2-metyylinafto(2,1-d)tiatsolium-p-tolueenisulfonaattia sekoitettiin 1600 ml:aan asetonitriiliä.

Seokseen lisättiin 40,9 ml trietyyliamiinia 40°C:ssa ja sekoitettiin 2 tuntia.

Sitten seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 1 tunti.

Sakka suodatettiin pois ja pestiin 200 ml:lla asetonitriiliä ja kuivattiin.

Metanoli/kloroformista (1:1 tilavuus/tilavuus) kiteyttämisen jälkeen puhdas tuote saatiin saannolla 62 %, sp. 256 - 258°C. λ_{max}^{MeOH} = 525 nm (ε = 7,16 x 10^4).

Synteesiesimerkki 5 (Yhdiste 204)

250 g ioninvaihtohartsia (AMBERLYST A-26, valmistaja yhtiö Rhom & Haas, Inc.) pakattiin kolonniin, ja sitten liuos, jossa oli 7,2 g yhdistettä 82 1000 ml:ssa metanoli/kloroformia (1:1 tilavuus/tilavuus) ajettiin tämän kolonnin läpi.

Yhdiste 204 eluoitiin 1 l:lla metanolia, ja eluaatti konsentroitiin noin 200 ml:ksi. Tähän jäännökseen lisättiin 500 ml etyyliasetaattia, ja sitten seos konsentroitiin uudelleen noin 500 ml:ksi.

Saostunut tuote kerättiin suodattamalla imupullolla ja pestiin etyyliasetaatilla. Kuivattiin, jolloin saatiin 5,3 g puhdasta yhdistettä 204 saannolla 90 %, sp. 224 - 232°C. λ_{max}^{MeOH} = 525 nm (ε = 6,25 x 10^4).

Muut yleisten kaavojen I - V mukaiset yhdisteet, jotka ovat keksinnön mukaisesti käyttökelpoisia, syntetisoitiin helposti käyttämällä samanlaisia menetelmiä kuin edellä kuvatut. Nämä yhdisteet esitetään taulukossa II yhdessä absorptiomaksiminsa ja absorptiokertoimensa maksimin kanssa.

Taulukko II

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
1	7.03	486
2	7.49	500
3	7.50	485
4	7.29	508
5	7.20	500
6	6.88	502
7	6.83	501
8	7.41	484
9	7.65	484
10	7.68	484
11	7.73	484
12	7.80	483
13	6.85	483
14	7.34	483
15	7.58	483
16	5.90	473
17	5.67	516
18	4.54	495
19	7.67	485

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
20	5.07	548
21	5.18	548
22	8.29	498
23	6.85	509
24	6.44	567
25	7.30	485
26	7.57	485
27	7.50	504
28	7.19	485
29	6.47	517
30	9.15	510
31	7.88	511
32	7.28	482
33	6.55	500
34	7.54	485
35	8.02	489
36	7.66	489
37	7.32	492
38	7.00	484

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
39	5.60	525
40	7.79	505
41	7.08	482
42	6.78	488
43	6.73	488
44	5.78	528
45	5.36	590
46	6.96	483
47	7.40	508
48	5.88	518
49	8.50	495
50	7.38	504
51	7.23	510
52	8.11	508
53	7.54	516
54	8.01	510
55	7.57	495
56	7.17	502
57	6.52	485
58	6.72	486

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
59	6.90	450
60	6.37	574
61	6.52	564
62	6.43	521
63	7.55	503
64	7.89	484
65	5.73	480
66	8.19	518
67	4.96	557
68	7.12	484
69	7.26	484
70	7.34	484
71	6.33	487
72	6.87	478
73	7.06	475
74	6.17	480
75	6.21	476
76	6.28	468
77	7.04	486
78	6.63	474

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
79	6.88	495
80	5.79	496
81	7.06	516
82	7.16	525
83	6.73	495
84	8.26	523
85	6.56	506
86	5.63	488
87	8.24	505
88	6.79	499
89	4.95	559
90	5.33	580
91	6.84	524
92	6.13	525
93	6.06	464
94	6.77	520
95	7.41	518
96	7.20	514
97	6.86	512
98	7.95	513

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	λ_{max}^{MeOH} nm
99	7.79	522
100	6.47	523
101	8.38	521
102	7.01	495
103	6.31	480
104	7.75	465
105	6.76	485
106	6.33	483
107	6.96	479
108	7.04	491
109	7.07	491
110	6.36	470
111	5.86	490
112	7.42	500
113	6.12	500
114	6.86	489
115	6.78	500
116	8.03	498
117	6.32	474
118	6.21	498

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
119	6.54	476
120	6.52	470
121	6.56	481
122	6.57	469
123	6.28	473
124	6.13	470
125	6.41	465
126	6.08	470
127	5.72	485
128	5.95	483
129	5.50	510
130	5.54	503
131	5.66	514
132	6.44	512
133	5.43	502
134	6.34	494
135	5.63	505
136	5.98	507
137	6.03	512
138	5.88	500

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
139	5.65	506
140	5.81	516
141	5.19	518
142	5.26	504
143	5.21	500
144	4.96	513
145	5.33	518
146	5.52	508
147	6.23	505
148	6.14	485
149	5.37	483
150	6.07	487
151	5.38	483
152	5.29	479
153	4.93	516
154	4.38	558
155	5.03	553
156	5.26	511
157	4.96	517
158	5.01	516

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
159	4.83	509
160	5.13	510
161	4.91	515
162	6.93	543
163	7.78	550
164	6.84	551
165	5.93	533
166	7.34	604
167	6.00	585
168	5.47	495
169	5.58	507
170	5.63	498
171	5.13	494
172	5.24	512
173	5.49	496
174	6.62	552
175	5.66	536
176	5.94	538
177	6.38	600
178	6.41	545

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	λ_{max}^{MeOH} nm
179	6.24	535
180	5.36	548
181	5.41	540
182	5.68	544
183	5.72	535
184	5.79	580
185	5.25	539
186	5.67	540
187	5.91	532
188	7.52	552
189	6.83	543
190	7.91	550
191	6.09	538
192	6.53	546
193	6.47	540
194	6.20	531
195	5.99	542
196	5.10	475
197	4.96	463
198	5.28	466

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
199	6.69	476
200	6.92	450
201	6.47	535
202	7.06	504
203	8.38	488
204	6.25	525
205	7.69	493
206	7.57	498
207	7.37	474
208	6.55	519
209	8.75	490
210	6.23	463
211	3.95	479
212	5.24	498
213	7.35	478
214	3.94	489
215	5.50	460
216	4.29	540
217	8.48	480
218	8.10	500

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
219	6.20	468
220	7.32	497
221	6.01	455
222	8.10	484
223	9.13	509
224	7.02	481
225	4.42	439
226	6.99	475
227	6.77	540
228	11.3	578
229	9.71	579
230	10.7	568
231	6.16	522
232	7.19	604
233	5.36	501
234	7.78	518
235	6.18	486
236	7.68	493
237	8.41	510
238	7.82	503

Yhdiste no.	$\varepsilon_{max}^{MeOH*}$	$\lambda_{max\ nm}^{MeOH}$
239	4.89	506
240	5.64	560
241	6.58	579
242	5.24	525
243	6.18	567
244	8.06	500
245	7.98	485
246	8.20	484
247	9.47	565
248	11.5	564
249	8.12	584
250	6.63	563
251	5.45	590
252	7.02	488
253	7.17	485
254	6.71	483
255	8.79	521
256	7.04	605
257	7.05	513
258	8.19	504

Yhdiste no.	ε_{max}^{MeOH} *	λ_{max}^{MeOH} nm
259	6.90	504
260	7.55	522
261	7.24	524 -
262	5.29	548
263	6.83	514
264	7.11	520
265	7.25	502
266	6.41	510
267	7.88	519
268	7.49	524
269	7.64	529
270	7.88	526
271	7.96	513
272	7.34	520

* x 10^4

Keksinnön mukaisia farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät yhden tai useita edellä kuvattuja yleisten kaavojen I - V mukaisia yhdisteitä, voidaan käyttää tehokkaasti hoitamaan erilaisia syöpätyyppejä, mukaan lukien keuhkojen, paksusuolen, rintojen, virtsarakon, munasarjojen, kivesten, eturauhasen, kohdunkaulan, haiman, mahan, ohutsuolen ja muiden elinten melanoomat, hepatoomat, glioomat, neuroblastoomat, sarkoomat ja karsinoomat.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää yhtä tai useaa edellä kuvattua yleisten kaavojen I - V mukaista yhdistettä, ja haluttassa niitä voidaan käyttää yhdistelmänä muiden terapeuttisten aineiden kanssa, mukaan lukien tekniikan tasolla tunnetut tavanomaiset kasvaintenvastaiset aineet. Sopivia esimerkkejä tällaisista tavanomaisista kasvaintenvastaisista aineista joita voidaan käyttää, ovat mm. adriamysiini, sisplatiini, kolkisiini, CCNU (lomastiini), BCNU (karmustiini), aktinomysiini D, 5-fluorourasiili, tiotepa, sytosiiniarabinosidi, syklofosfamidi, mitomysiini C ja vastaavat.

Sopivia esimerkkejä farmaseuttisista väliaineista tai laimennusaineista, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisessa farmaseuttisessa koostumuksessa yhdistelmänä yleisten kaavojen I - V mukaisen yhdisteen kanssa ovat mm. glukoosi, sakkaroosi, laktoosi, etanoli, glyseriini, mannitoli, sorbitoli, pentaerytritoli, dietyleeniglykoli, trietyleeniglykoli, etyleeniglykoli, propyleeniglykoli, dipropyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli 400, muut polyetyleeniglykolit, tyydytettyjen rasvahappojen mono-, di- ja triglyseridit kuten glyseryylitrilauraatti, glyseryylimonostearaatti, glyseryylitristearaatti ja glyseryylidistearaatti, pektiini, tärkkelys, algiinihappo, ksyloosi, talkki, lykopodium, öljyt ja rasvat kuten oliiviöljy, maapähkinäöljy, risiiniöljy, maissiöljy, vehnänalkioöljy, seesamiöljy, puuvillansiemenöljy, auringonkukkasiemenöljy ja turskanmaksaöljy,

gelatiini, lesitiini, piidioksidi, selluloosa, selluloosajohdannaiset kuten metyylihydroksipropyyliselluloosa, metyyliselluloosa, hydroksietyyliselluloosa, 12 - 22 hiiliatomia sisältävien rasvahappojen magnesium- ja kalsiumsuolat kuten kalsiumstearaatti, kalsiumlauraatti, magnesiumoleaatti, kalsiumpalmitaatti, kalsiumbehenaatti ja magnesiumstearaatti, emulgoimisaineet, tyydyttyneiden ja tyydyttymättömien rasvahappojen esterit, esimerkiksi sellaisten joissa on 2 - 22 hiiliatomia, erityisesti 10 - 18 hiiliatomia, monohydristen alifaattisten alkoholien kanssa (esimerkiksi sellaisten, joissa on 1 - 20 hiiliatomia, kuten alkanolien) tai polyhydristen alkoholien kuten glykolien, glyseriinin, dietyleeniglykolin, pentaerytritolin, etanolin, butanolin, oktadekyylialkoholin kanssa, ja silikonit kuten dimetyylipolysiloksaani. Myös muut farmaseuttisissa koostumuksissa tavanomaisesti käytetyt väliaineet voivat olla keksinnön mukaisesti sopivia.

Yleisten kaavojen I - V mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti tehokas määrä jota voidaan käyttää ja antotapa riippuu potilaan syövän luonteesta, haetusta terapiasta, sairauden vakavuudesta, pahanlaatuisuusasteesta, etäispesäkkeiden leviämisen laajaalaisuudesta, kasvainmäärästä, yleisestä terveydentilasta, kehonpainosta, iästä, sukupuolesta ja (geneettisestä) rotutaustasta. Yleensä sopivia antotapoja ovat kuitenkin laskimonsisäinen, vatsaontelonsisäinen, lihaksensisäinen tai rakonsisäinen injektio esimerkiksi yleisten kaavojen I - V mukaisen yhdisteen 5-% glukoosin vesiliuoksena edellä kuvattujen sopivien väliaineiden tai laimennusaineiden kanssa. Yleisten kaavojen I - V mukaisen yhdisteen sopiva terapeuttisesti tehokas määrä koostumuksessa on noin 0,01 - noin 10 paino-%, yleisemmin 0,1 - noin 1 paino-% koostumuksesta.

Jälleen, kuten edellä mainittiin, farmaseuttisesti tehokkaat määrät määrittää yleensä hoitava lääkäri havaittujen kliinisten

oireiden ja sairauden etenemisasteesta ja vastaavista tekijöistä riippuen, mutta yleisten kaavojen I - V mukaisen yhdisteen sopiva terapeuttisesti tehokas määrä voi yleensä olla alueella 10 - 500 mg, yleisemmin 100 - 200 mg päivässä/70 kg kehonpainoa, yhdessä ainoassa tai useissa annoksissa, määritettynä kyseessä olevaan terapiaan sopivaksi.

Jotta osoitettaisiin yleisten kaavojen I - V mukaisten yhdisteiden ja keksinnön mukaisten farmaseuttisten koostumusten ja menetelmän tehokkuus, esitetään seuraavat esimerkit tehokkuus- ja selektiivisyysarvojen osoittamiseksi joukolle alkuperäisten yleisten kaavojen I - V mukaisille yhdisteille, joita käytetään keksinnön mukaisessa koostumuksessa ja menetelmässä, samoin kuin vertailuyhdisteille. Saadut tulokset esitetään alla olevissa taulukoissa.

Esimerkki 1

Taulukossa III alla olevat tiedot saatiin seuraavalla tavalla.

Ihmisen paksusuolen karsinoomasolulinja CX-1 tai normaali apinan munuaisen epiteelisolulinja CV-1 valittiin syöpäsolujen ja normaalien solujen edustajiksi, vastaavasti. Tämä määritys osoittaa syöpäsolujen selektiivisen tappamisen yleisten kaavojen I - V muksilla yhdisteillä. CX-1-solut (2 000 solua/kaivo) ja CV-1-soluja (1 000 solua/kaivo) siirrostettiin 24-kaivoisille muovisille kasvatuslevyille. Yleisten kaavojen I - V mukaiset yhdisteet liuotettiin dimetyylisulfoksidiin konsentraatioon 1 mg/ml, ja yksittäisiin kaivoihin lisättiin tämän liuoksen sarjalaimennoksia solukasvatusväliaineessa konsentraatioissa vaihdelle välillä 20 µg/ml - 0,0025 µg/ml. Kontrolliin lisättiin yksistään kasvatusväliainetta. Soluja käsiteltiin yleisten kaavojen I - V mukaisilla yhdisteillä 37°C:ssa 24 tunnin ajan. Kun oli huuhdottu kolmesti

tuoreella kasvatusväliaineella, soluja inkuboitiin edelleen 37°C:ssa 7 - 10 päivän ajan. Solukoloniat kiinnitettiin ja värjättiin 2-% kristallivioletilla 70-%:isessa etanolissa 10 min ajan ja huuhdottiin vedessä. Kolonioiden lukumäärä kussakin kaivossa laskettiin, ja määritettiin yhdisteiden konsentraatio, jolla kolonialukumäärä aleni 50 %:iin kontrollista (IC_{50}). Selektiivisyys määritetään suhteena IC_{50}:stä CV-1:lle ja IC_{50}:stä CX-1:lle.

Taulukko III

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	CX-1(IC_{50}) μg/ml	Selektiivisyys
2	10	0.03	333
3	6	0.03	200
7	1.5	0.005	300
8	20	0.04	500
9	20	0.04	500
10	20	0.04	500
11	>20	0.03	>667
12	>20	0.03	>667
13	>20	0.03	>667
14	20	0.03	667
15	20	0.02	1000
16	20	0.03	667
17	10	0.06	167
18	20	0.005	4000
19	10	0.02	500
20	2	0.02	100
21	8	0.01	800
22	10	0.01	1000

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	CX-1(IC_{50}) μg/ml	Selektiivisyys
24	1.5	0.01	150
25	6	0.04	150
26	20	0.04	500
27	20	0.03	667
28	7	0.04	175
29	10	0.03	333
30	2	0.01	200
31	10	0.03	333
32	6	0.04	150
34	8	0.03	267
35	6	0.04	150
38	10	0.03	333
39	20	0.04	500
40	6	0.03	200
42	2	0.02	100
43	2	0.01	200
46	10	0.1	100
47	6	0.04	150
50	8	0.04	200

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	CX-1(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
53	10	0.04	250
54	20	0.05	400
57	6	0.05	120
82	20	0.05	400
83	6	0.05	120
85	6	0.008	750
63	20	0.2	100
65	20	0.2	100
92	20	0.04	500
94	20	0.05	400
95	20	0.04	500
96	20	0.06	333
99	10	0.1	100
108	1	0.01	100
109	20	0.05	400
110	10	0.05	200
115	6	0.05	120
117	4	0.03	133
121	20	0.1	200

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	CX-1(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
163	20	0.03	667
204	20	0.03	667
210	10	0.1	100
215	10	0.05	200
223	20	0.1	200
224	20	0.08	250
227	8	0.08	100
238	20	0.05	400
239	20	0.1	200
253	6	0.05	120
254	6	0.05	120
255	5	0.05	100
256	4	0.02	200
277	10	0.05	200
278	20	0.08	250
307	6	0.05	120
309	4	0.01	400
311	20	0.03	667
314	10	0.05	200

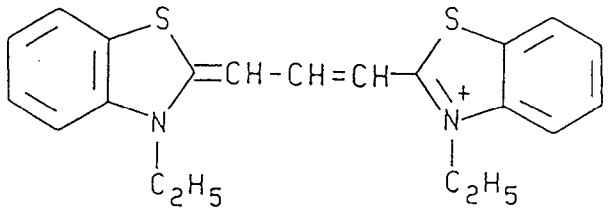
Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	CX-1(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
316	1	0.01	100
335	26	0.1	200
337	8	0.08	100
86	10	0.05	200
87	20	0.05	400
90	8	0.04	200
91	20	0.04	500
98	8	0.05	160
104	18	0.1	180
105	6	0.05	120
114	6	0.05	120
129	10	0.1	100
131	6	0.05	120
244	0.05	10	200
245	0.02	7	350
A	0.6	0.03	20
B	<0.1	0.05	<2
C	2	0.04	50
D	1.5	0.03	50

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	CX-1(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
E	6	0.5	12
F	1.5	0.03	50
G	0.1	0.02	5
H	0.1	0.04	2.5

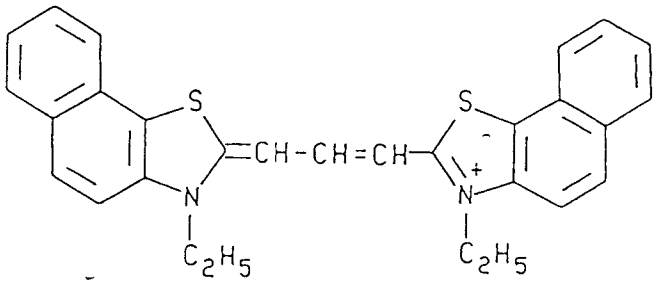
Vertailuun käytetyt yhdisteet A, B, C, D, E, F, G ja H olivat seuraavanlaiset

Yhdiste no.	Rakennekaava

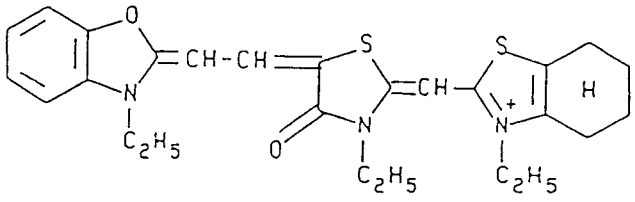
A

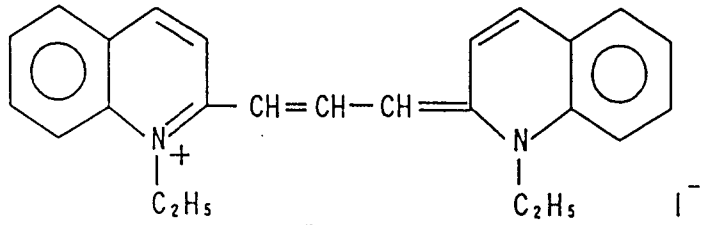


B

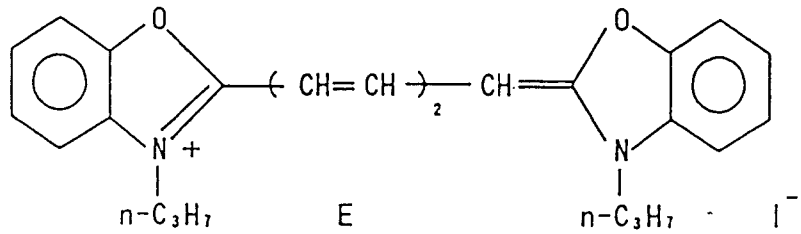


C

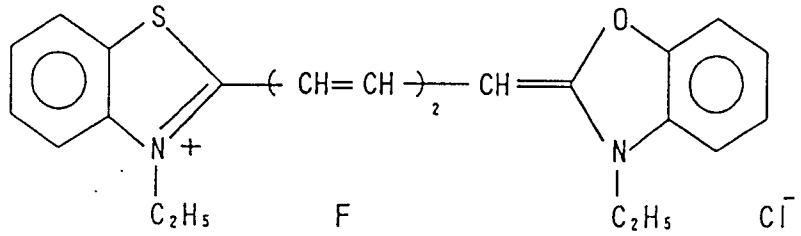




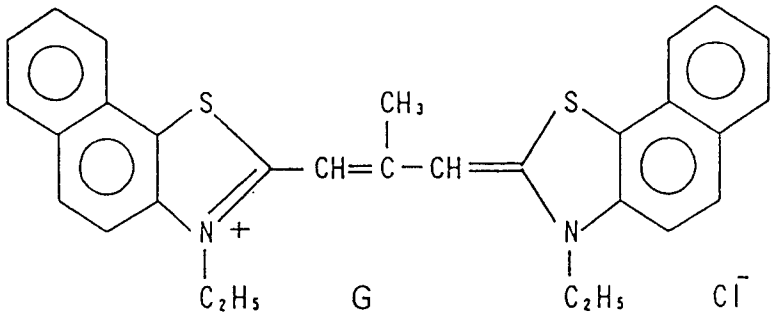
D



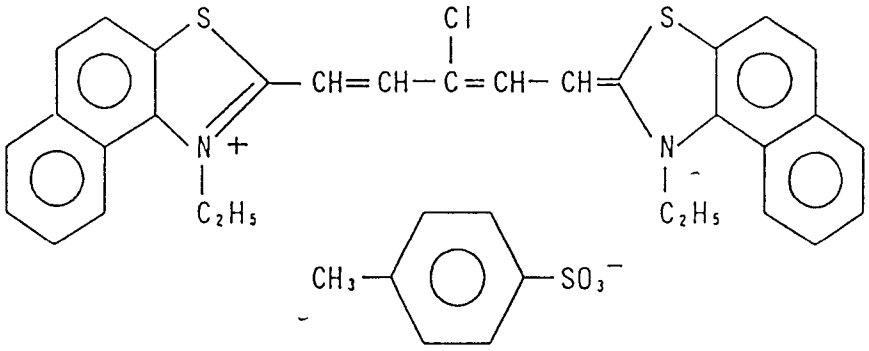
E



F



G



H

Edellä taulukossa III esitetyistä tuloksista on hyvin selvää, että keksinnön mukaisesti käytetyillä yleisten kaavojen I - V mukaisilla yhdisteillä on selväpiirteisesti korkeat selektiivisyysarvot verrattuna vertailuyhdisteisiin A, B, C, D, E, F, G ja H.

Kirjallisuudesta saatavissa olevan informaation perusteella yhdisteet A ja B, joiden selektiivisyydet ovat 20 ja <2, vastaavasti, olisivat erittäin toksisia eläimille, ja sen vuoksi ihmisille. Itse asiassa on havaittu, että A ja B ovat erittäin toksisia normaaleille alastomille hiirille. Vaikka yhdisteet C, D, E ja F ovat vähemmän toksisia normaaleille alastomille hiirille, johtuen alhaisemmasta selektiivisyydestään verrattuna yleisten kaavojen I - V mukaisten muiden yhdisteiden kanssa niillä odotetaan olevan alhaisempi tehokkuus hoidettaessa syöpiä eläimillä samoin kuin ihmisillä. Yhdisteet G ja H, joiden selektiivisyys on 5 ja 2,5, vastaavasti, olisivat erittäin toksisia eläimille, ja sen vuoksi ihmisille. Itse asiassa on havaittu, että yhdisteet G ja H ovat erittäin toksisia normaaleille alastomille hiirille.

Esimerkki 2

Tämän keksinnön ainutlaatuisuuden edelleen osoittamiseksi yleisten kaavojen I - V mukaiset yhdisteet testattiin käyttämällä esimerkissä 1 kuvattua protokollaa paitsi, että ihmisen paksusuolen karsinoomasolulinjan CX-1 sijasta käytettiin ihmisen virtsarakkokarsinooma EJ-solulinjaa. Taulukossa IV alla esitetään keksinnön mukaisille yhdisteille selektiivisyysarvot, EJ-arvot ja CV-1-arvot.

Taulukko IV

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	EJ(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
2	4	0.02	200
9	20	0.05	400
11	>20	0.05	>400
12	>20	0.05	>400
13	20	0.09	222
14	20	0.05	400
15	20	0.2	100
16	20	0.2	100
19	20	0.1	200
21	8	0.022	364
22	20	0.2	100
26	20	0.05	400
27	20	0.02	1000
29	10	0.05	200
31	10	0.02	500
82	20	0.015	1333
85	6	0.007	857
39	20	0.04	500

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	EJ(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
311	20	0.05	400
209	20	0.02	100
210	10	0.1	100
213	6	0.03	200
227	8	0.05	160
232	6	0.05	120
238	20	0.01	2000
239	20	0.08	250
253	6	0.02	300
254	6	0.01	600
319	6	0.02	300
254	6	0.01	600
335	20	0.1	200
315	20	0.005	4000
336	20	0.03	667
278	20	0.2	100
310	2	0.005	400
337	8	0.03	267

Esimerkki 3

Tämän keksinnön ainutlaatuisuuden edelleen osoittamiseksi yleisten kaavojen I - V mukaiset yhdisteet testattiin käyttämällä esimerkissä 1 kuvattua protokollaa paitsi, että ihmisen paksusuolen karsinoomasolulinjan CX-1 sijasta käytettiin ihmisen melanooma LOX-solulinjaa. Taulukossa V alla esitetään keksinnön mukaisille yhdisteille selektiivisyysarvot, LOX-arvot ja CV-1-arvot.

Taulukko V

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	LOX(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
2	10	0.015	667
8	20	<0.1	>200
9	>30	0.1	>300
10	>30	0.1	>300
11	>30	<0.1	>300
12	>30	<0.1	>300
13	>20	0.09	>222
14	>30	<0.1	>300
15	20	0.07	286
16	20	0.09	222
19	20	<0.1	>200
21	8	0.03	261
22	10	0.1	100
26	20	0.05	400
27	20	0.015	1333
29	10	0.03	333
31	10	0.04	250
82	20	0.064	312

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	LOX(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
85	6	<0.01	>600
39	20	0.03	666
204	20	0.09	222
209	20	0.2	100
213	6	0.03	200
214	20	0.04	500
215	20	0.04	500
224	20	0.1	200
227	8	0.03	267
232	6	0.02	300
238	20	0.02	1000
239	20	0.05	400
253	6	0.005	1200
254	6	0.005	1200
335	20	0.03	667
315	20	0.005	4000
336	20	0.005	4000
278	20	0.08	250

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	LOX(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
337	8	0.01	800
310	2	0.005	400
338	2	0.005	400
339	10	0.03	333
341	6	0.03	200

Esimerkki 4

Tämän keksinnön ainutlaatuisuuden edelleen osoittamiseksi yleisten kaavojen I - V mukaiset yhdisteet testattiin käyttämällä esimerkissä 1 kuvattua protokollaa paitsi, että ihmisen paksusuolen karsinoomasolulinjan CX-1 sijasta käytettiin ihmisen rintakarsinooma MCF-7-solulinjaa. Taulukossa VI alla esitetään keksinnön mukaisille yhdisteille selektiivisyysarvot, MCF-7-arvot ja CV-1-arvot.

Taulukko VI

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	MCF-7(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
2	10	0.09	111
16	20	0.06	333
19	10	0.06	167
26	20	0.06	333
27	20	0.06	333
29	10	0.05	200
31	10	0.04	250
82	20	0.064	312
39	20	0.09	222
215	20	0.1	200
224	20	0.1	200
227	8	0.05	160
116	6	0.04	150
232	6	0.04	150
340	20	0.1	200
253	6	0.03	200
254	6	0.03	200
335	20	0.2	100

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	MCF-7(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
315	20	0.05	400
336	20	0.2	100
278	20	0.2	100
337	8	0.05	160

Esimerkki 5

Tämän keksinnön ainutlaatuisuuden edelleen osoittamiseksi yleisten kaavojen I - V mukaiset yhdisteet testattiin käyttämällä esimerkissä 1 kuvattua protokollaa paitsi, että ihmisen paksusuolen karsinoomasolulinjan CX-1 sijasta käytettiin ihmisen haimakarsinooma CRL 1420-solulinjaa. Taulukossa VII alla esitetään keksinnön mukaisille yhdisteille selektiivisyysarvot, CRL 1420-arvot ja CV-1-arvot.

Taulukko VII

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	CRL-1420(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
2	10	0.01	1000
9	20	0.09	222
10	20	0.08	250
12	20	0.09	222
13	>20	0.05	>400
14	20	0.05	400
15	20	0.04	500
16	20	0.07	285
19	10	0.09	111
21	8	0.03	261
26	20	0.04	500
27	20	0.015	1333
29	10	0.02	500
82	20	0.015	1333
85	6	0.01	600
39	20	0.05	400

Yhdiste no.	CV-1(IC_{50}) μg/ml	LOX(IC_{50}) μg/ml	selektiivisyys
204	20	0.04	500
209	20	0.1	200
210	10	0.09	111
213	6	0.03	200
215	20	0.09	222
227	8	0.05	160
232	6	0.03	200
238	20	0.02	1000
239	20	0.05	400
253	6	0.03	200
254	6	0.005	1200
335	20	0.04	500
315	20	0.005	4000
336	20	0.03	667
310	2	0.005	400
237	8	0.03	267
341	6	0.03	200

Esimerkki 6

Alastomat hiiret, joilla on ihmisen melanooma mallijärjestelmänä

LOX, ihmisen melanoomasolulinja, jota kasvatettiin ihonalaisesti alastomissa hiirissä, leikattiin pois, trypsinisoitiin, jolloin saatiin yksisolususpensio käyttämällä metalliverkkoa, jonka silmäkoko oli 4 mm. Punaisia verisoluja liuotettiin inkuboimalla 0,17-mol ammoniumkloridin kanssa 4°C:ssa 20 min ajan. 5×10^6 elävää trypaanisininennegatiivista solua valmistettuna 0,1 ml:aan Dulbeccon modifioitua Eaglen väliainetta (DMFE) injisoitiin koiraspuolisen kateenkorvattoman (athymic) Swiss nu/nu-hiiren vatsaonteloon. Kontrolliryhmä ja kukin käsittelyryhmä koostui 5 - 10 hiirestä. Käsittely aloitettiin seuraavana päivänä vatsaontelonsisäisen injektion jälkeen.

10 kontrollihiirtä sai 0,25 ml 2-% dekstroosia niinä päivinä jolloin käsitellyille ryhmille injisoitiin keksinnön mukaisia yhdisteitä. Keksinnön mukaisesti käytetyt yleisten kaavojen I - V mukaiset yhdisteet, jotka testattiin, luetellaan taulukossa VIII alla, ja saadutr tulokset esitetään alla taulukossa VIII ja oheisten piirrosten kuvioissa 1 - 21. T/C on, ilmaistuna %-osuutena, käsitellyn ryhmän keskimääräisen eloonjäämisiän suhde käsittelemättömän kontrolliryhmän keskimääräiseen eloonjäämisikään.

Taulukko VIII

Ihmisen melanooma LOX:lla istutettujen alastomien hiirien eloonjäämismäärä (%)

Koe no.	Yhdiste no.	annos (mg/kg)	suunnitelma (i.p. päivässä)	T/C (%)
1	2	5	1, 4, 8, 11, 15	163
2	8	5	1, 4, 8, 11, 15	142
3	9	5	1, 4, 8, 11, 15, 18	142
4	10	5	1, 4, 8, 11, 15, 18	171
5	11	5	1, 4, 8, 11	132
6	13	5	1, 4, 8, 11	147
7	14	5	1, 4, 8, 11	147
8	15	5	1, 4, 8, 11	163
9	16	5	1, 4, 8, 11	147
10	21	5	1, 5*, 8*	133
11	22	5	1, 4, 8, 11	179
12	28	5	1, 2, 6, 9, 13, 16	1216
13	39	5	1, 4, 11, 15, 18	154
14	82	5	1, 4, 8, 11, 15	142
15	85	5	1, 4, 8, 11, 15	174
16	203	5	1, 5, 9, 13	139
17	7	5	1, 5, 8, 12	182

Koe no.	Yhdiste no.	annos (mg/kg)	suunnitelma (i.p. päivässä)	T/C (%)
18	30	2.5	1, 4, 6, 8	171
19	31	5	1, 4, 8, 11	153
20	50	5	1, 2, 3, 6, 9, 10, 13	163
21	53	10	1, 2, 3, 6, 8, 10, 13	150
22	57	5	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 14	163
23	94	10	1, 3, 6, 8, 10, 13, 15	161
24	90	5	1, 8, 13	163
25	245	15	1, 5, 9, 13, 19	200
26	3	5	1, 4, 8, 11, 14, 16	218
27	92	2.5	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11	186
28	244	10	1, 2, 6, 8, 13	150
29	87	10	1, 3, 6, 9, 10	150
30	109	10	1, 2, 3, 6, 8, 10, 13, 15	150

* 2.5 mg/kg

Yhd. no.	annos	suunnitelma (i.p. päivässä)	T/C (%)
204	10	1, 4, 8, 10, 12	>270
211	5	1, 4, 8, 10	194
214	10	1, 4, 8, 10, 12	>300
215	3	1, 4, 8, 10, 12	167
224	3	1, 4, 8, 10, 12	161
232	3	1, 4, 8, 10, 12	>270
283	5	1, 4, 8, 11, 14	>350
340	8	1, 3, 8, 13	194
342	5	1, 5, 8, 11, 14	>350
335	5	1, 5, 8, 11, 14	189
343	5	1, 3, 4, 6, 8, 10, 13	188
336	5	1, 3, 4, 6, 8, 10, 13	188
278	4	1, 3, 4, 6, 8, 10, 13	228
310	8	1, 3, 4, 6, 8, 10	206
338	4	1, 3, 4, 6, 8, 10, 13	194
337	5	1, 3, 4, 6, 8, 10, 13	137
344	5	1, 4, 8, 10, 12	>288
316	5	1, 4, 8, 10, 12	>340
256	5	1, 4, 8, 10, 12	171
339	5	1, 4, 8, 10, 12	>340

Esimerkki 7

Ihmisen paksusuolen karsinooma CX-1:n vastainen aktiivisuus alastomia hiiriä käyttämällä

Laitos the National Cancer Institute on valinnut ihmisen paksusuolen karsinoomasolulinja CX-1:n malliksi syöpälääkkeenseulontaan (NCI-ohje 3C2H2). Se perustettiin kirurgisesta kudosviljelmästä primäärisestä paksunsuolen adenokarsinoomasta 44-vuotiaalta naiselta, joka ei aikaisemmin ollut saanut kemoterapiaa. Kasvatetut CX-1-solut voivat hyvin kasvaa alastomissa hiirissä ihonalaisen injektion jälkeen kohtuullisesti/hyvin differentioituna ihmisen paksusuolen karsinoomana. CEA:ta ekspressöityy kuten differentiaoiduilta paksusuolen karsinoomasluilta odotetaan. Läsnä on runsaasti keratiinia, johdonmukaisesti epiteelialkuperän kanssa. Havaitaan delokalisoituneiden lipofiilisten kationeiden lisääntynyttä sisäänottoa ja pidentynyttä retentiota.

Swiss nu/nu-hiiriä, jotka saatiin yhtiöstä Taconic Farm, kasvatettiin patogeenittömässä ympäristössä. Alastomiin hiiriin ihonalaisesti siirrostetut kasvaimet leikattiin steriileissä olosuhteissa ja miuutettiin yksisolususpensioksi käyttämällä metalliverkkoa, jonka silmäkoko oli 0,4 mm. Punaisia verisoluja liuotettiin inkuboimalla 0,17 M ammoniumkloridilla 4°C:ssa 20 min ajan. Solujen eläminen arvosteltiin trypaanisinisellä. Hiirelle annettiin eläviä CX-1-soluja (2,5 miljoonaa) valmistettuna 0,1 ml:ksi soluviljelmää. Hiiret jaettiin sattumanvaraisesti kontrolliryhmään (5 hiirtä) ja käsittelyryhmään (5 hiirtä/ryhmä). Lääkekäsittely aloitettiin seuraavana päivänä. Annokset ja suunnitelma kehitettiin empiirisesti ja perustuivat pääasiassa informaatioon LD50:stä ja LD10:stä, jotka saatiin alustavista toksisuustutkimuksista. Kontrolliryhmä sai yhtäsuuren tilavuuden hydroksipropyyli-ß-syklodekstriini/5-% glukoosiliuosta.

Testatut farmaseuttiset koostumukset käsittivät liuoksia 5-% glukoosissa, joka oli alistettu sonikoinnille konsentraatioissa 1 mg/ml. Ne yhdisteet, jotka eivät liuenneet tässä menettelyssä täysin, liuotettiin hydroksipropyyli-ß-syklodekstriiniin seuraavaa menetelmää käyttämällä. Hydroksipropyyli-ß-syklodekstriiniä (45 g) sekoitettiin 100 ml:n kanssa steriloitua, kahdesti tislattua vettä ja sekoitettiin 4 tunnin ajan. Kukin testattava yhdiste (20 mg) sekoitettiin 10 ml:n kanssa hydroksipropyyli-ß-syklodekstriiniliuosta ja sonikoitiin 60 min ajan pimeässä. Sitten tämä liuos laimennettiin 5-% glukoosiin, jolloin saatiin yhdisteen lopullinen konsentraation 0,5 mg/ml, ja sonikoitiin pimeässä edelleen 60 min ajan varmistamaan, että yhdiste oli täysin liuonnut.

Kun kasvainten kasvu kontrolliryhmässä saavutti eksponentiaalisen faasin ja kasvain oli sen kokoinen, että se oli tunnustelemalla havaittavissa (tavallisesti 20 - 30 päivää kasvaimen siirrostuksen jälkeen), kokeet päätettiin. Kasvainet kussakin hiiressä leikattiin pois ja punnittiin analyysivaakaa käyttämällä. Laskettiin koko kasvaimen paino kussakin ryhmässä viidestä hiirestä. Sitten kullekin ryhmälle laskettiin kasvaimen inhibitio-% käsitellyn ryhmän ja kontrolliryhmän välillä.

Saadut tulokset esitetään taulukossa IX alla ja graafisesti kuvioissa 22 - 25.

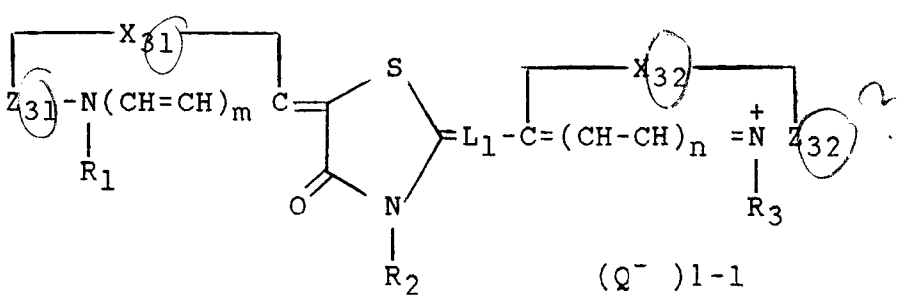
Taulukko IX

Koe no.	Yhdiste no.	annos (mg/kg)	suunnitelma (i.p. päivässä)	kasvaimen inhibitio (%)
3-1	8	5	1, 5, 9, 13	55.1
3-2	9	5	1, 9, 13	45.2
3-3	10	5	1, 5, 9, 13	66.0
3-4	13	20	1, 5, 8, 12, 15, 19	87.7
3-5	16	5	1, 5, 8, 12, 15, 19	82.9
3-6	19	5	1, 9, 13	60.4
3-7	21	2.5	1, 5, 8, 12	50.2
3-8	26	5	1, 5, 8, 11	53.6
3-9	27	2.5	1, 5, 8	40.9
3-10	28	5	1, 4, 8, 12, 16, 21	68.8
3-11	39	5	1, 5, 8, 11	74.9
3-12	203	5	1, 5, 8, 11	71.9
3-13	7	5	1, 5, 7	42.0
3-15	57	10	1, 2, 5, 6, 7, 8	66.3

Vaikka keksintö on kuvattu yksityiskohtaisesti ja sen erityisiin suoritusmuotoihin viitaten, ammattimies ymmärtää, että voidaan tehdä erilaisia muutoksia ja modifikaatioita keksinnön hengestä ja suoja-alasta poikkeamatta.

Patenttivaatimukset

1. Syövän hoitoon tehokas yhdiste, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen kaava on



(I)

jossa

X_{31} - Z_{31} tarkoittaa atomiryhmää, joka on välttämätön tiatsolidiinin, tiatsoliinin, bentsotiatsoliinin, naftotiatsoliinin, dihydrokinoliinin, dihydropyridiinin, bentsoksatsoliinin tai naftoksatsoliinin muodostamiseksi yhdessä ryhmän $-N(CH=CH)_mC$ kanssa;

X_{32} - Z_{32} tarkoittaa atomiryhmää, joka vaaditaan pyridiniumin, tiatsoliumin, tiatsolidiniumin, bentsotiatzoliumin, naftotiatsoliumin, kinoliniumin, bentsoksatsoliumin tai naftoksatsoliumin muodostamiseksi yhdessä ryhmän $-C=(CH-CH)_n\overset{+}{N}$ kanssa;

R_1 ja R_3, jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat kumpikin alkyyliryhmä;

R_2 on alkyyliryhmä, aryyliryhmä tai heterosyklinen ryhmä;

L_1 on metiiniryhmä tai L_1 ja R_3 voivat yhdistyä ja muodostaa 5- tai 6-jäsenisen renkaan;

Q on farmaseuttisesti hyväksyttävä anioni;

1 on 1 tai 2;

m ja n, jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat kumpikin 0 tai 17;

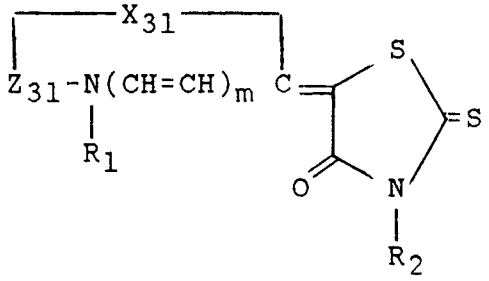
edellyttäen, että kun X_{31} - Z_{31} on atomiryhmä, joka vaaditaan bentsotiatsoliinin, naftotiatsoliinin, bentsoksatsoliinin tai naftoksatsoliinin muodostamiseksi yhdessä ryhmän $-N(CH=CH)_mC$ kanssa, niin X_{32} - Z_{32} tarkoittaa atomiryhmää, joka vaaditaan muun kuin bentsotiatsoliumin, naftotiatsoliumin, oksatsoliumin ja naftoksatsoliumin muodostamiseksi yhdessä ryhmän

$-C=(CH-CH)_n\overset{+}{N}$ kanssa.

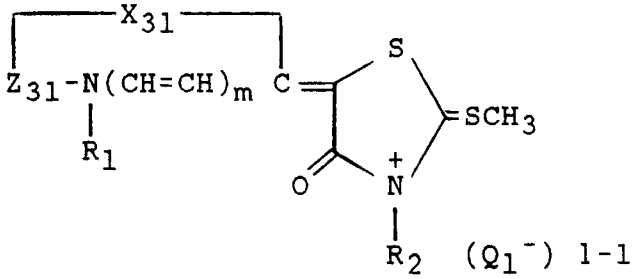
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Q on epäorgaaninen ioni.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Q on kloridianioni,

4. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on

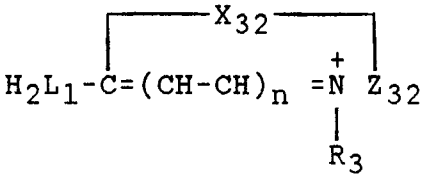


saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on Q_1-CH_3, näin saatu yhdiste, jonka kaava on



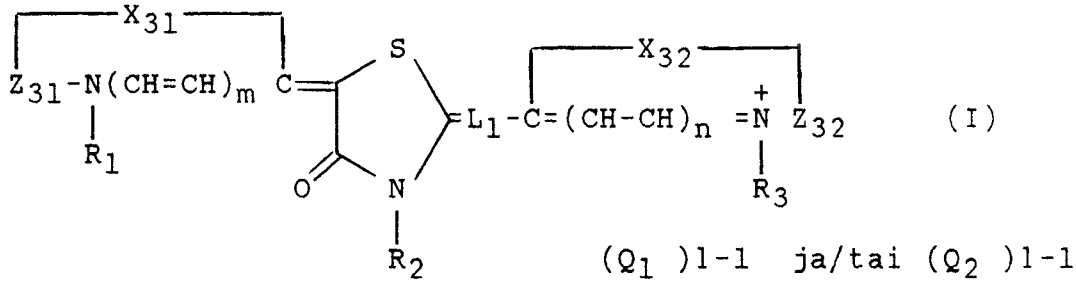
(Q_1^-) 1-1

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



$(Q^2)1-1$

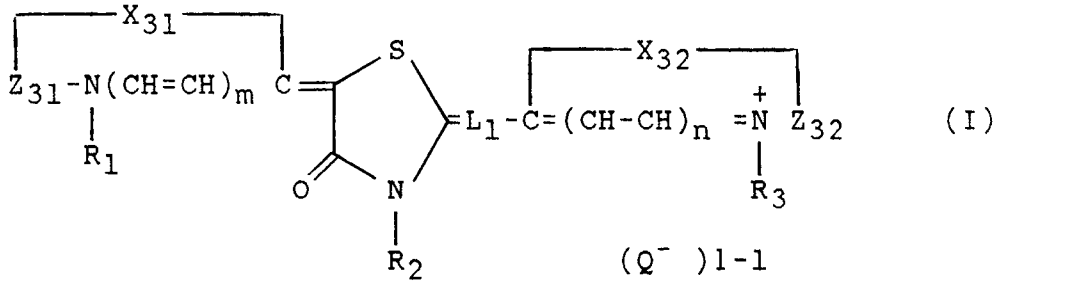
yhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava



(I)

$(Q_1)_{1-1}$ ja/tai $(Q_2)_{1-1}$

ja haluttaessa saatetaan näin saatu yhdiste ioninvaihtoreaktioon yhdisteen muodostamiseksi, jonka kaava on



(I)

$(Q^-)_{1-1}$

joissa yhdisteissä Q_1 ja R_2 tarkoittaa samaa kuin Q vaatimuksessa 1 sekä ryhmät X_{31} - Z_{31}, X_{32} - Z_{32}, R_1 - R_3, L_1, l ja m ja n tarkoittavat samaa kuin veaatimuksessa 1.

Fig. 1

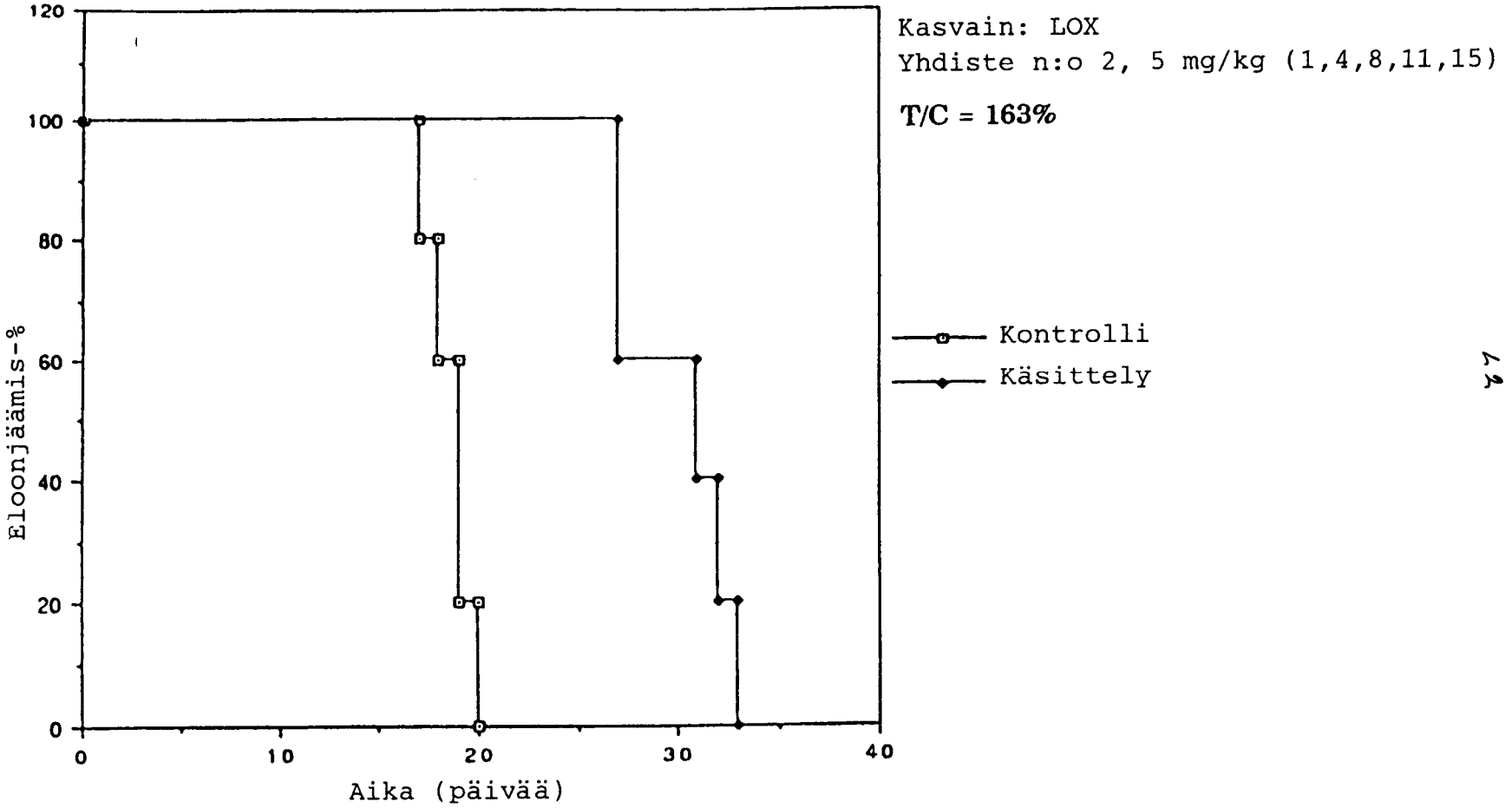

120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
40
Aika (päivää)
Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 2, 5 mg/kg (1,4,8,11,15)
T/C = 163%
Kontrolli
Käsittely

Fig. 2

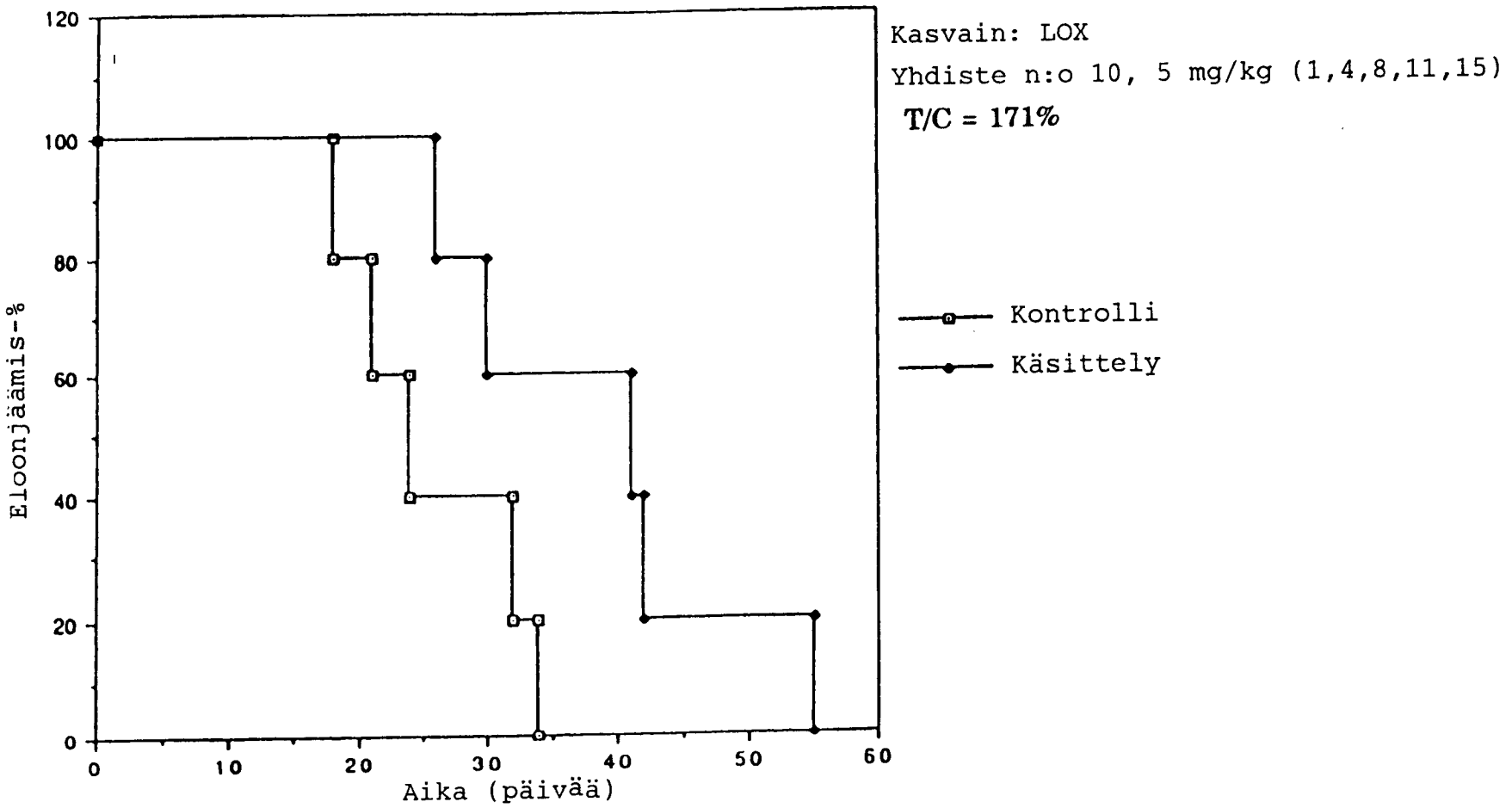

120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
40
50
60
Aika (päivää)
Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 10, 5 mg/kg (1,4,8,11,15)
T/C = 171%
Kontrolli
Käsittely

Fig. 3

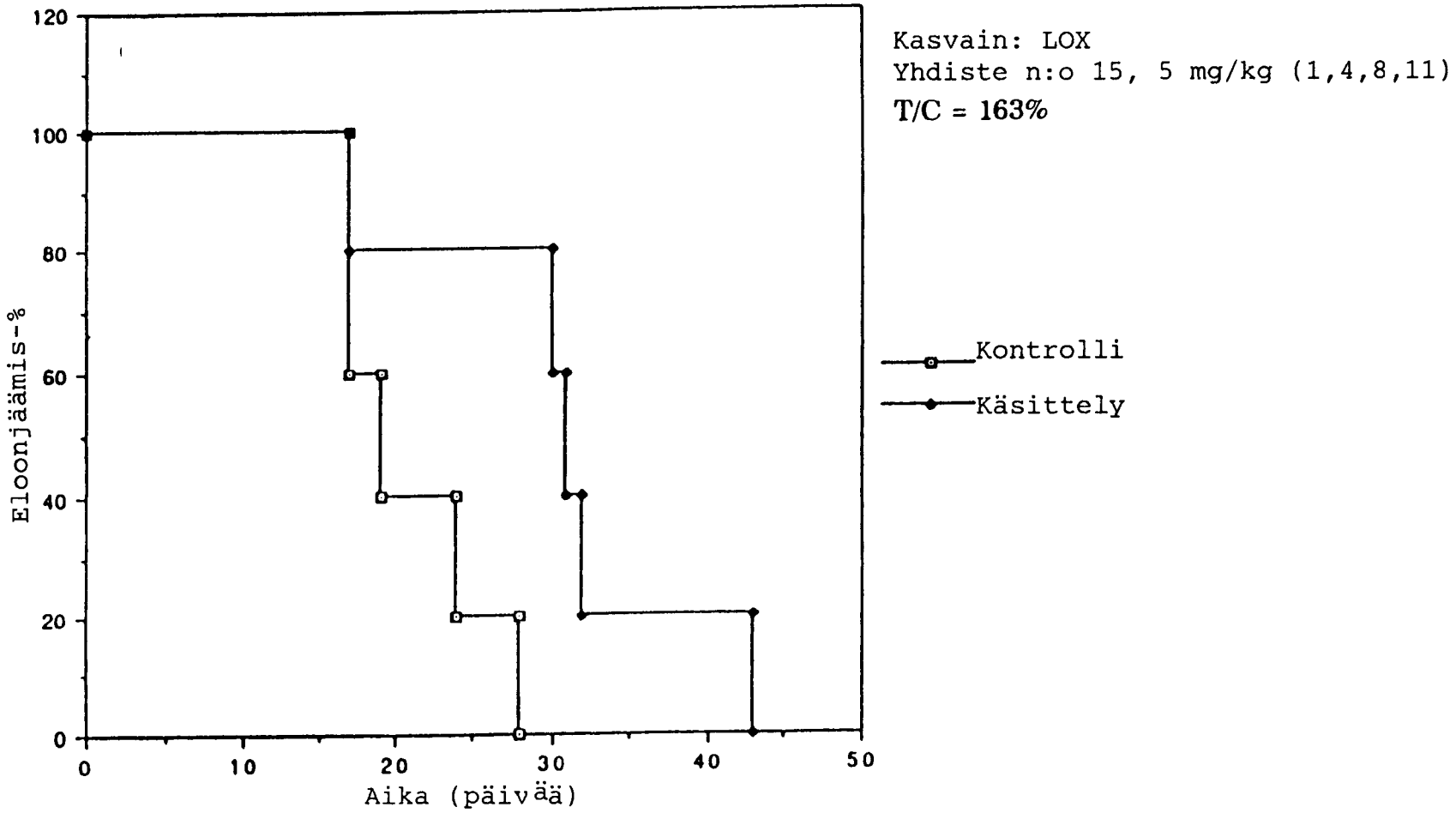
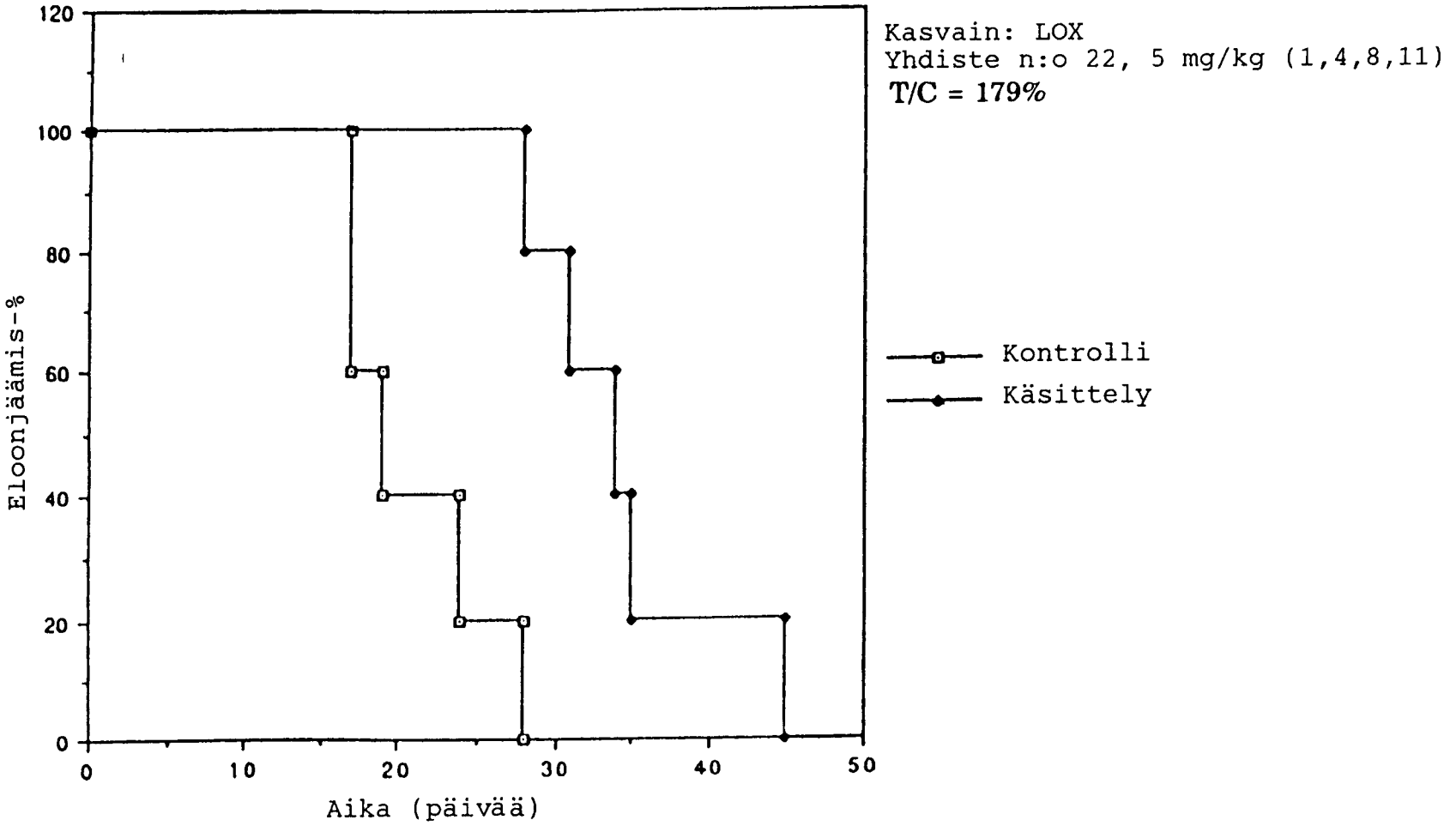

120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
40
50
Aika (päivää)
Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 15, 5 mg/kg (1,4,8,11)
T/C = 163%
Kontrolli
Käsittely

Fig. 4


Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 22, 5 mg/kg (1,4,8,11)
T/C = 179%
Kontrolli
Käsittely
Eloonjäämis-%
Aika (päivää)
0
20
40
60
80
100
120
0
10
20
30
40
50

26-10-92 920814

Fig.5

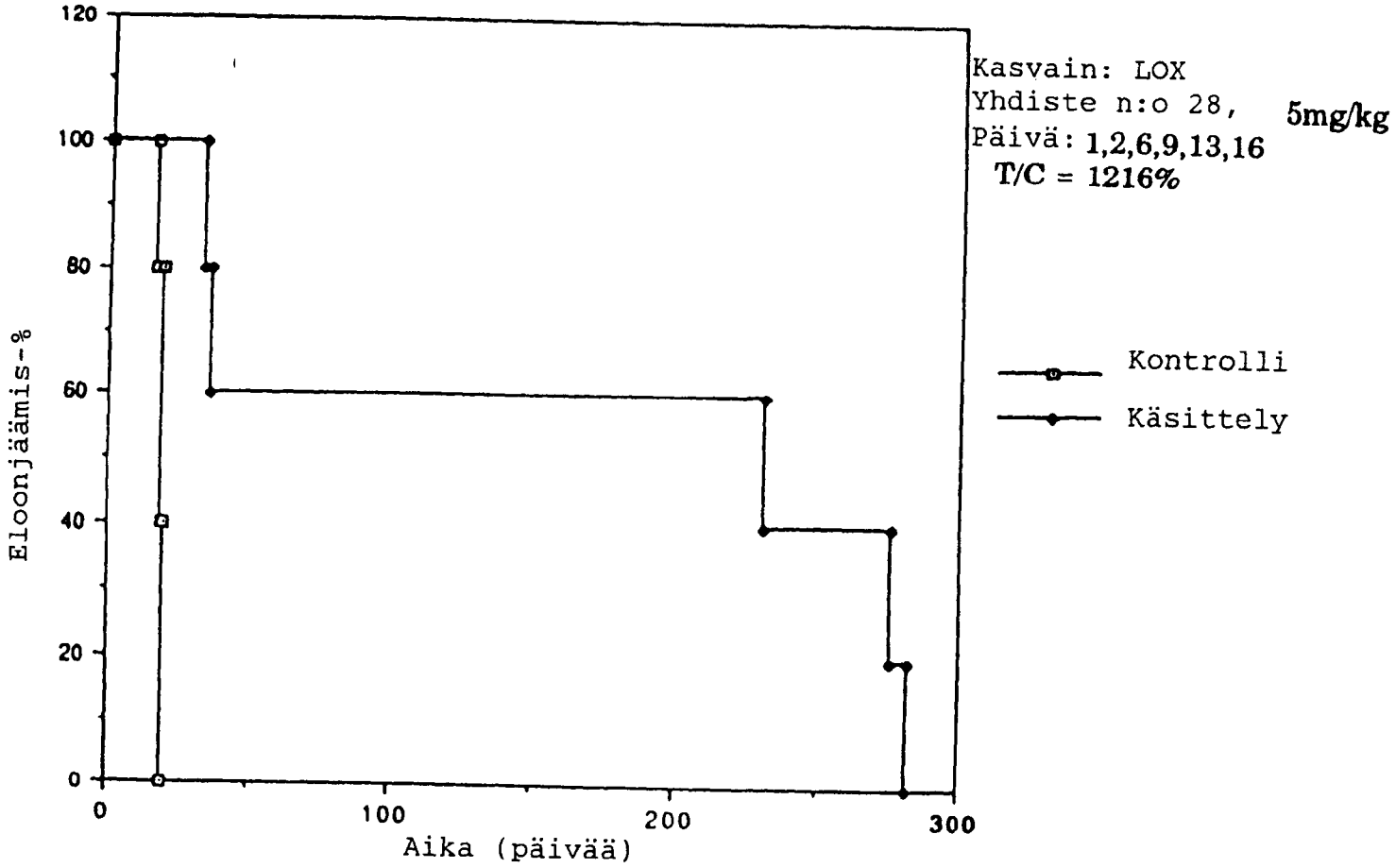
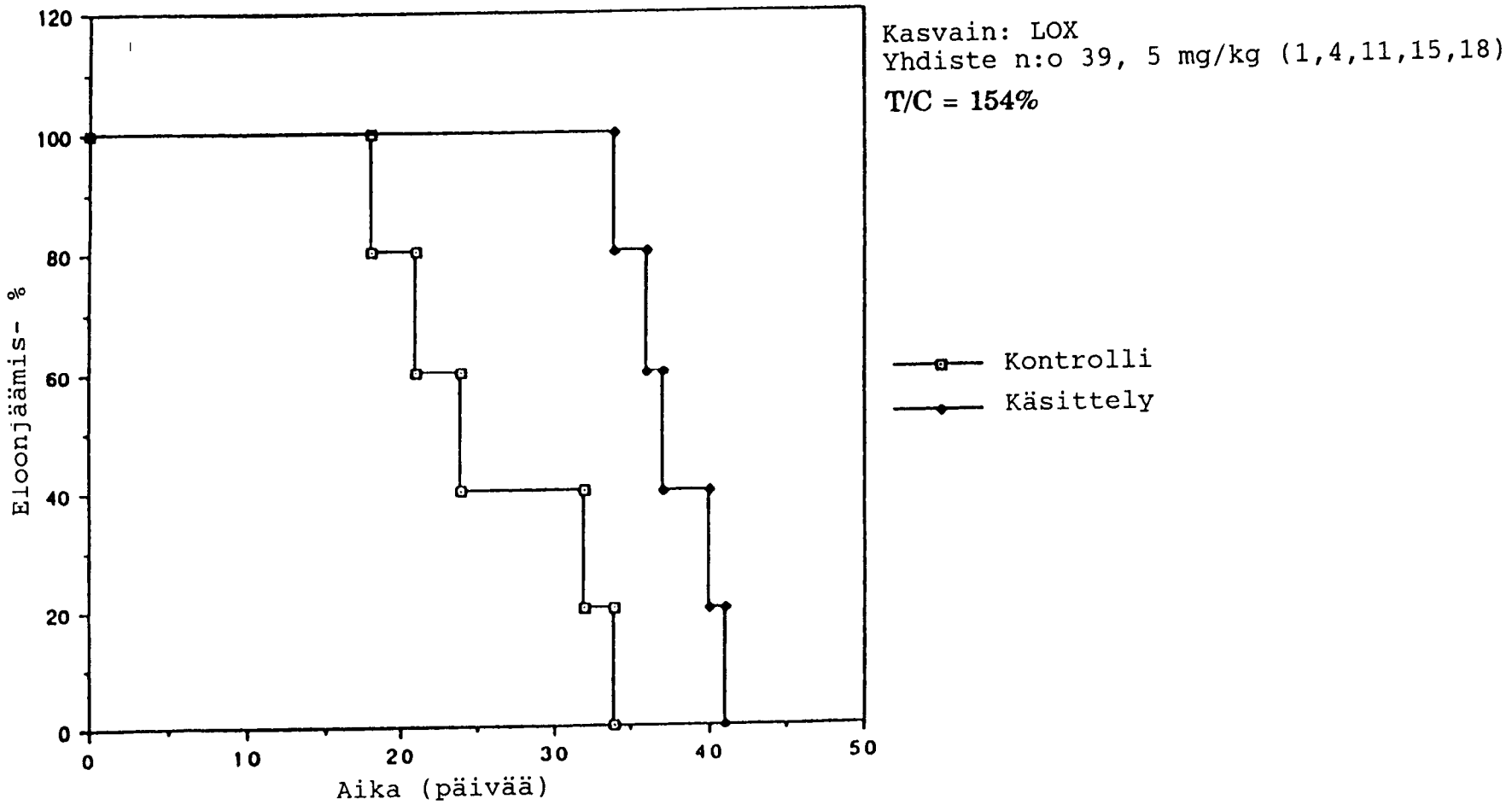


Fig. 6


Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 39, 5 mg/kg (1,4,11,15,18)
T/C = 154%
Kontrolli
Käsittely
Eloonjäämis- %
Aika (päivää)
0
20
40
60
80
100
120
0
10
20
30
40
50

26·10·92 923804

Fig.7

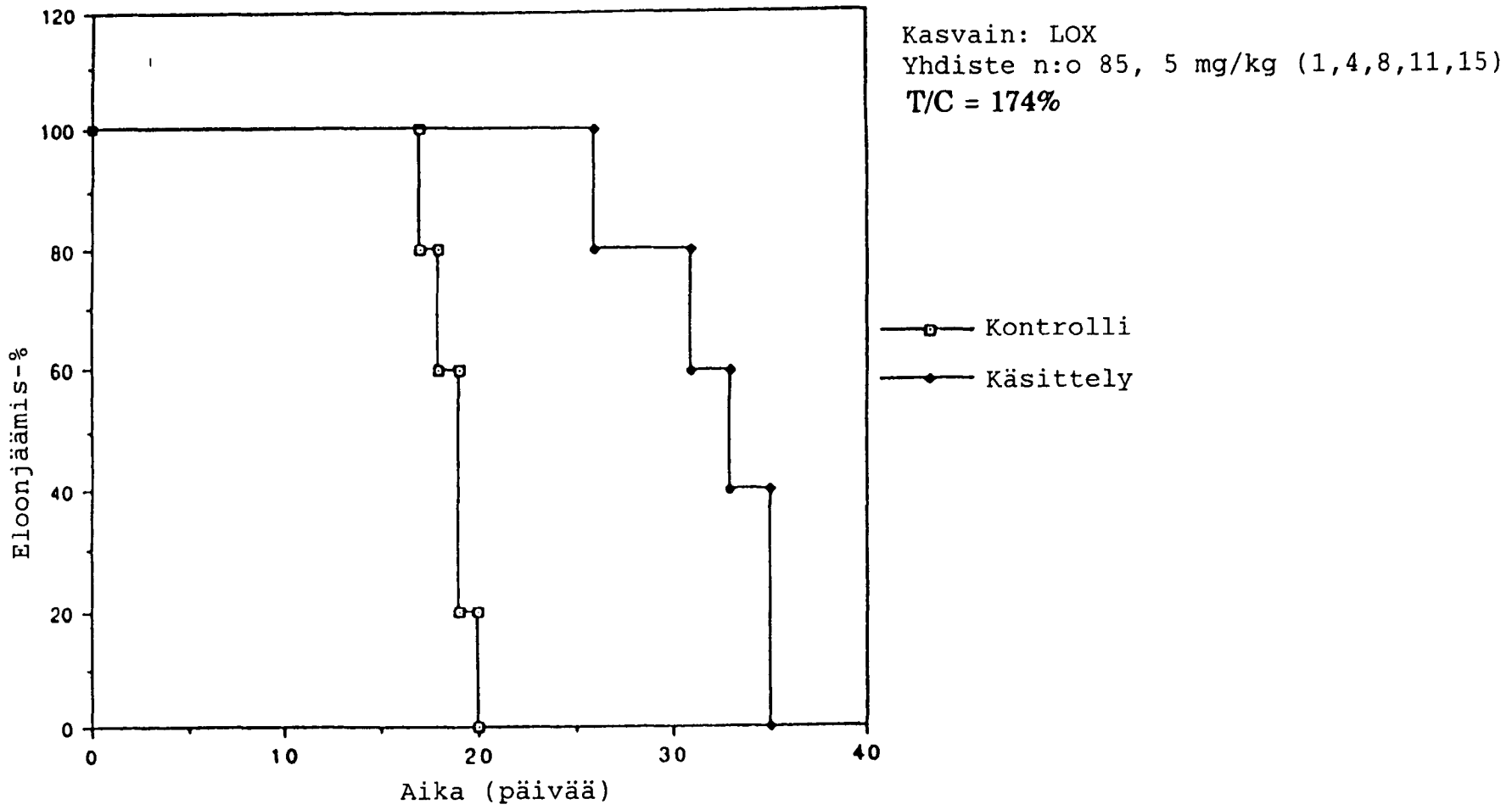
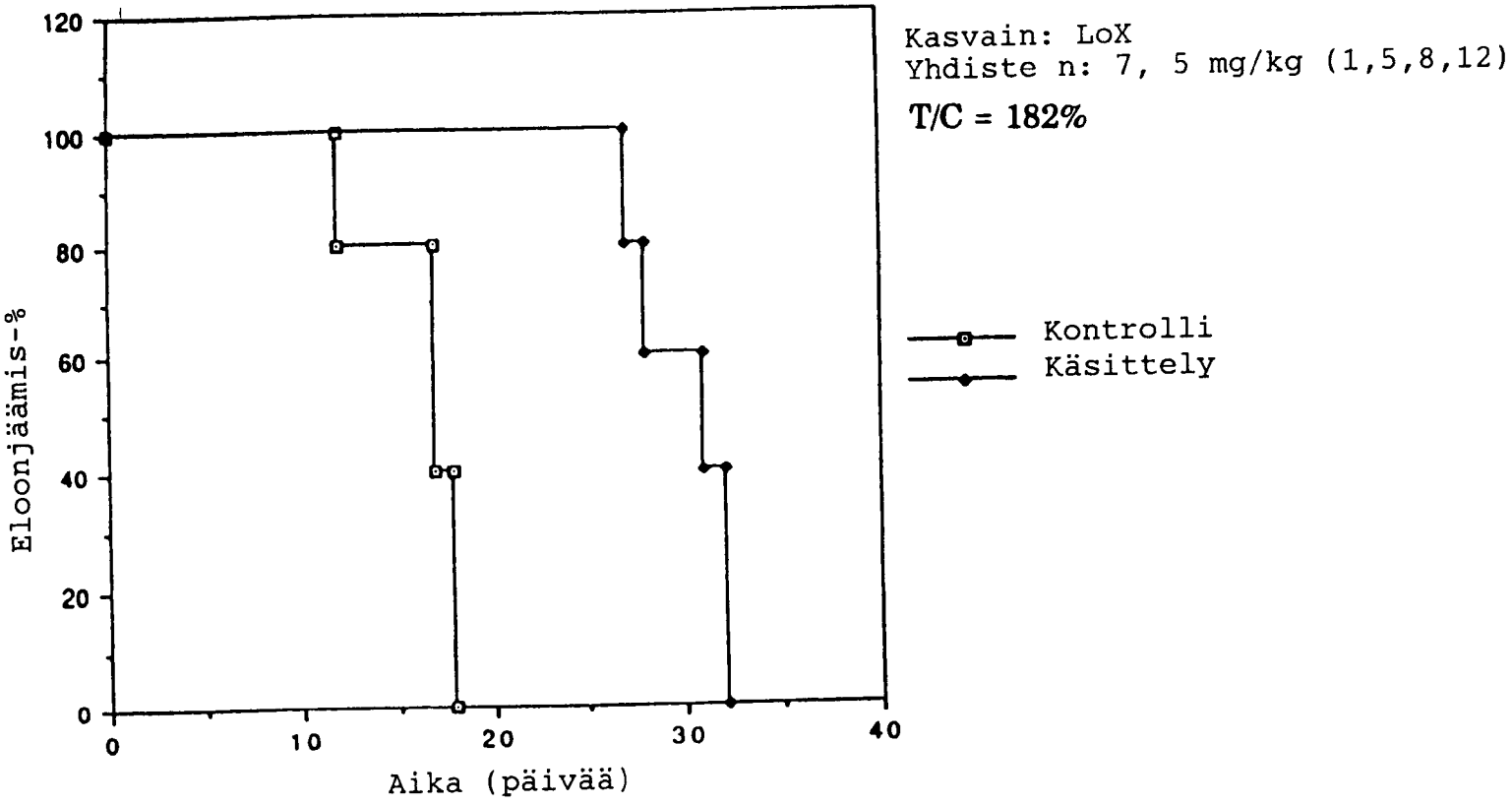


Fig. 8


Kasvain: LoX
Yhdiste n: 7, 5 mg/kg (1,5,8,12)
T/C = 182%
Kontrolli
Käsittely
Eloonjäämis-%
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
Aika (päivää)

26-10-92 9239-24

Fig. 9

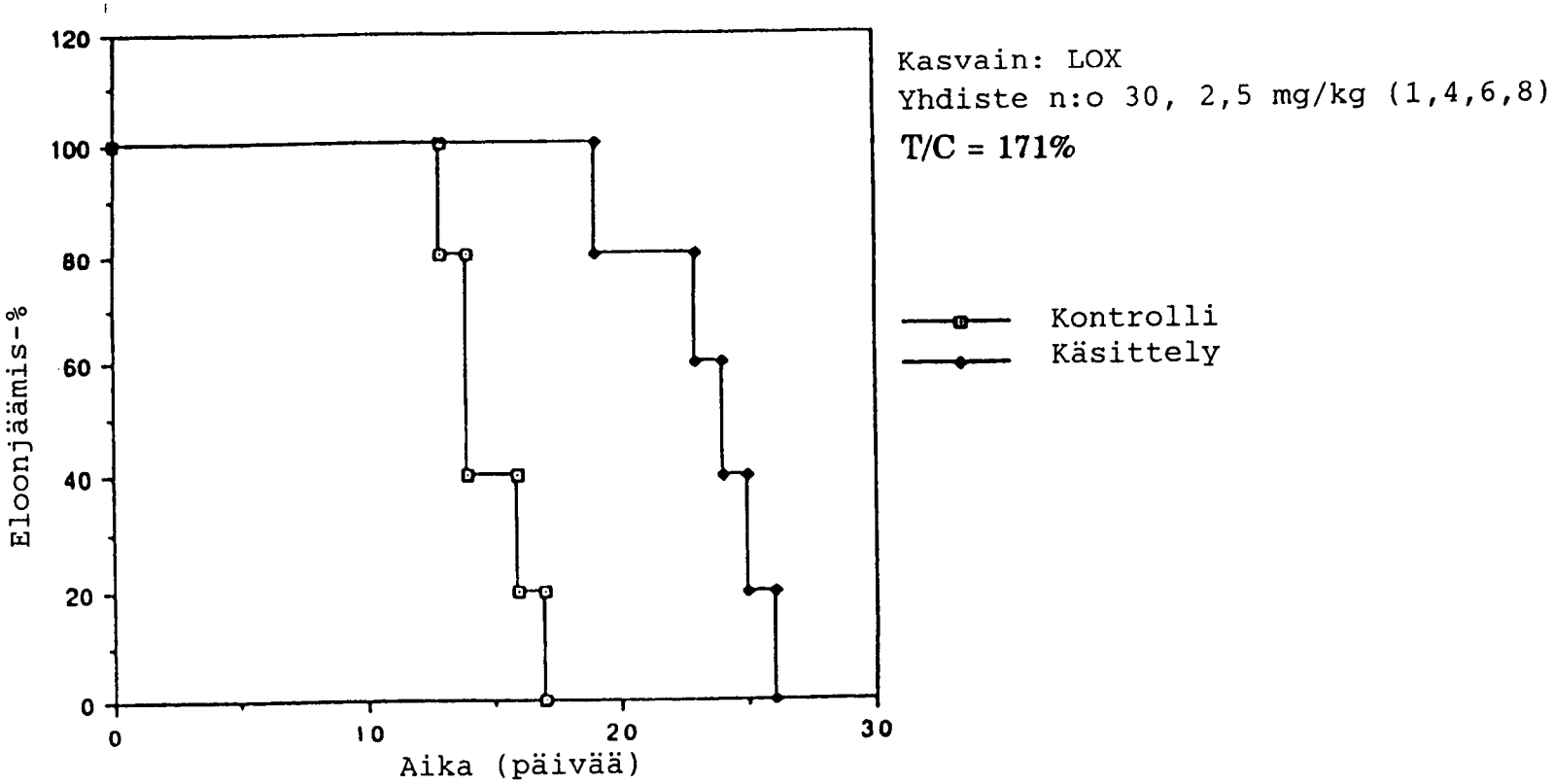


Fig. 10

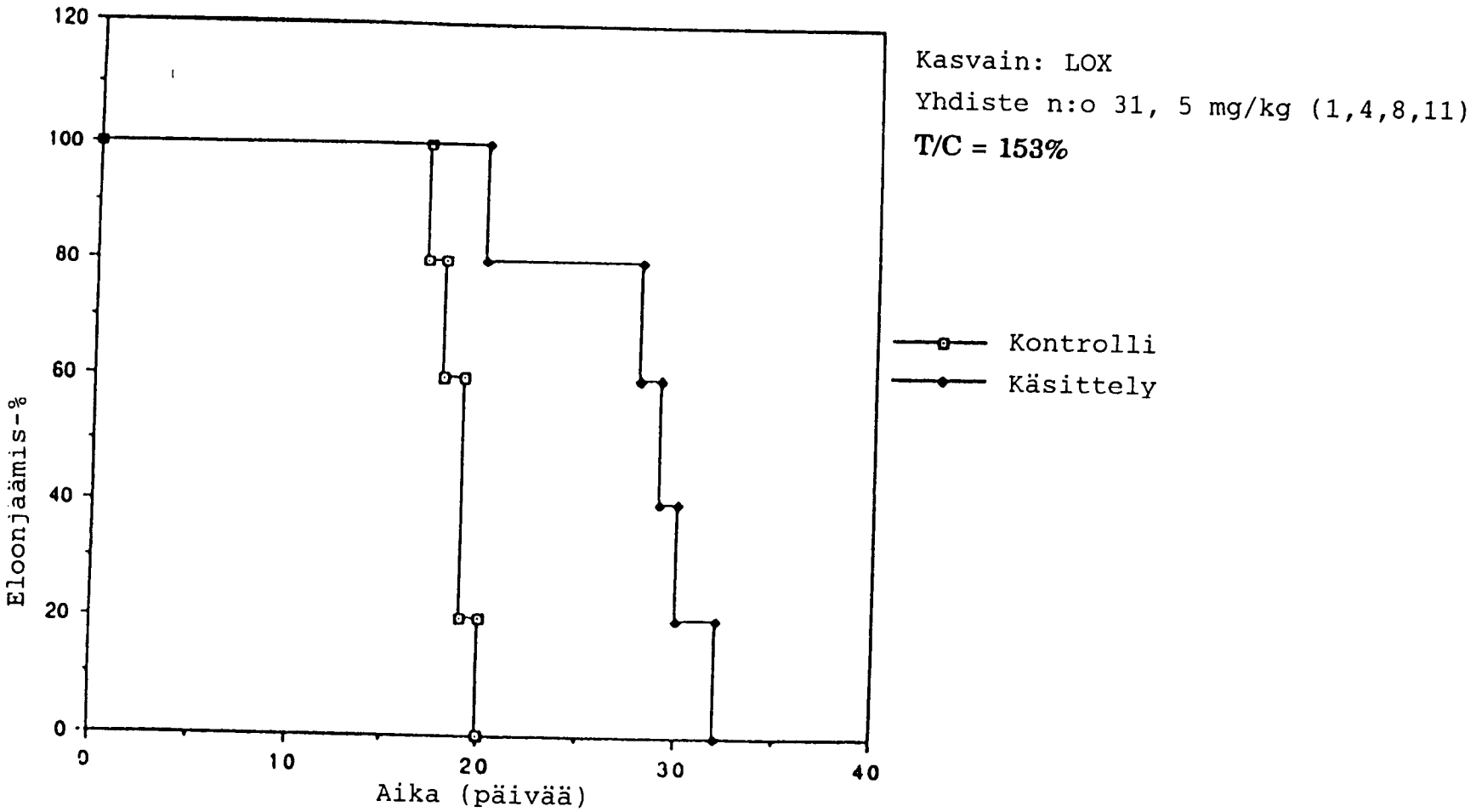

120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
40
Aika (päivää)
Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 31, 5 mg/kg (1,4,8,11)
T/C = 153%
Kontrolli
Käsittely

Fig. 11

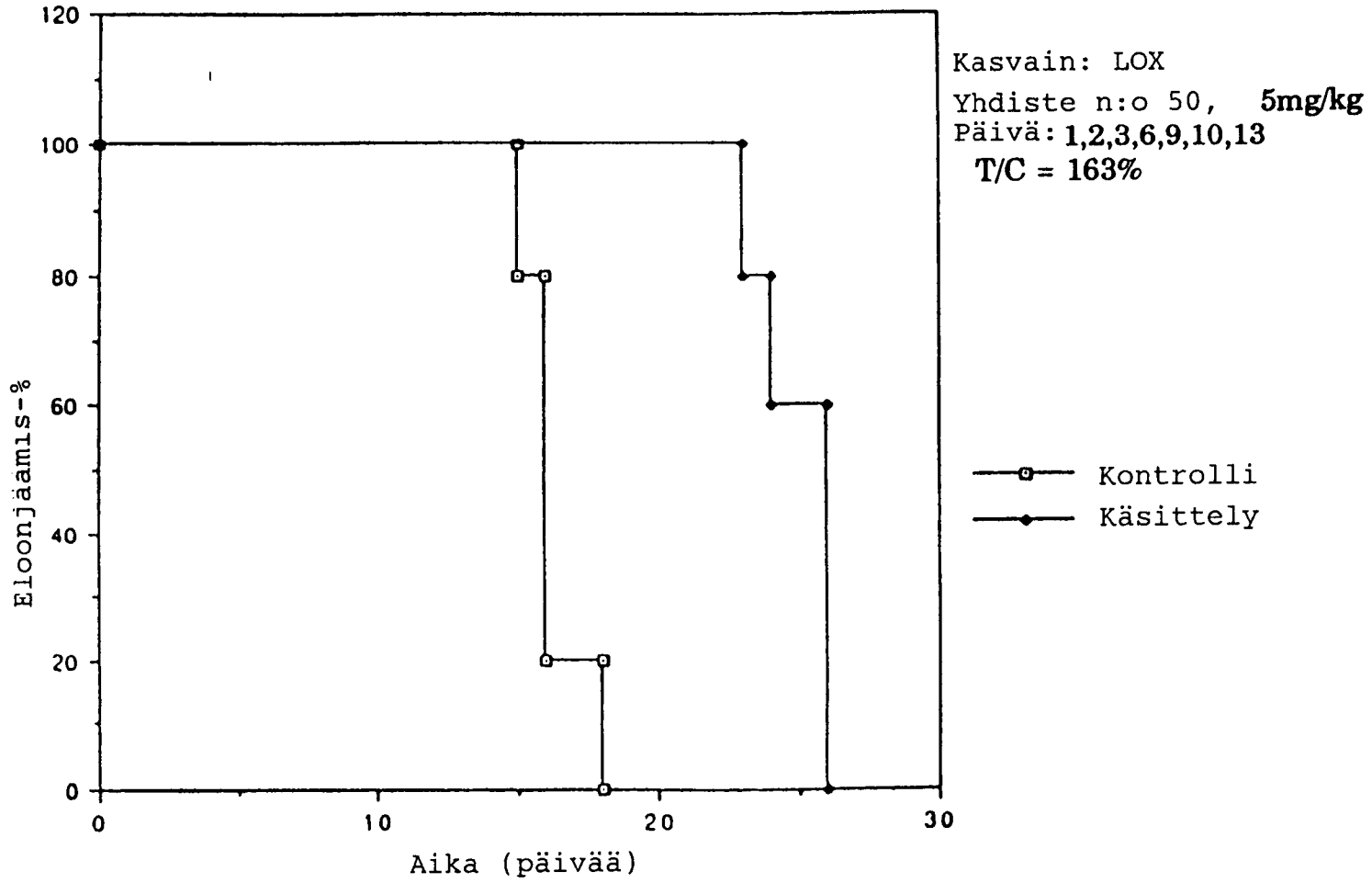

120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
Aika (päivää)
Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 50, 5mg/kg
Päivä: 1,2,3,6,9,10,13
T/C = 163%
Kontrolli
Käsittely

Fig.12

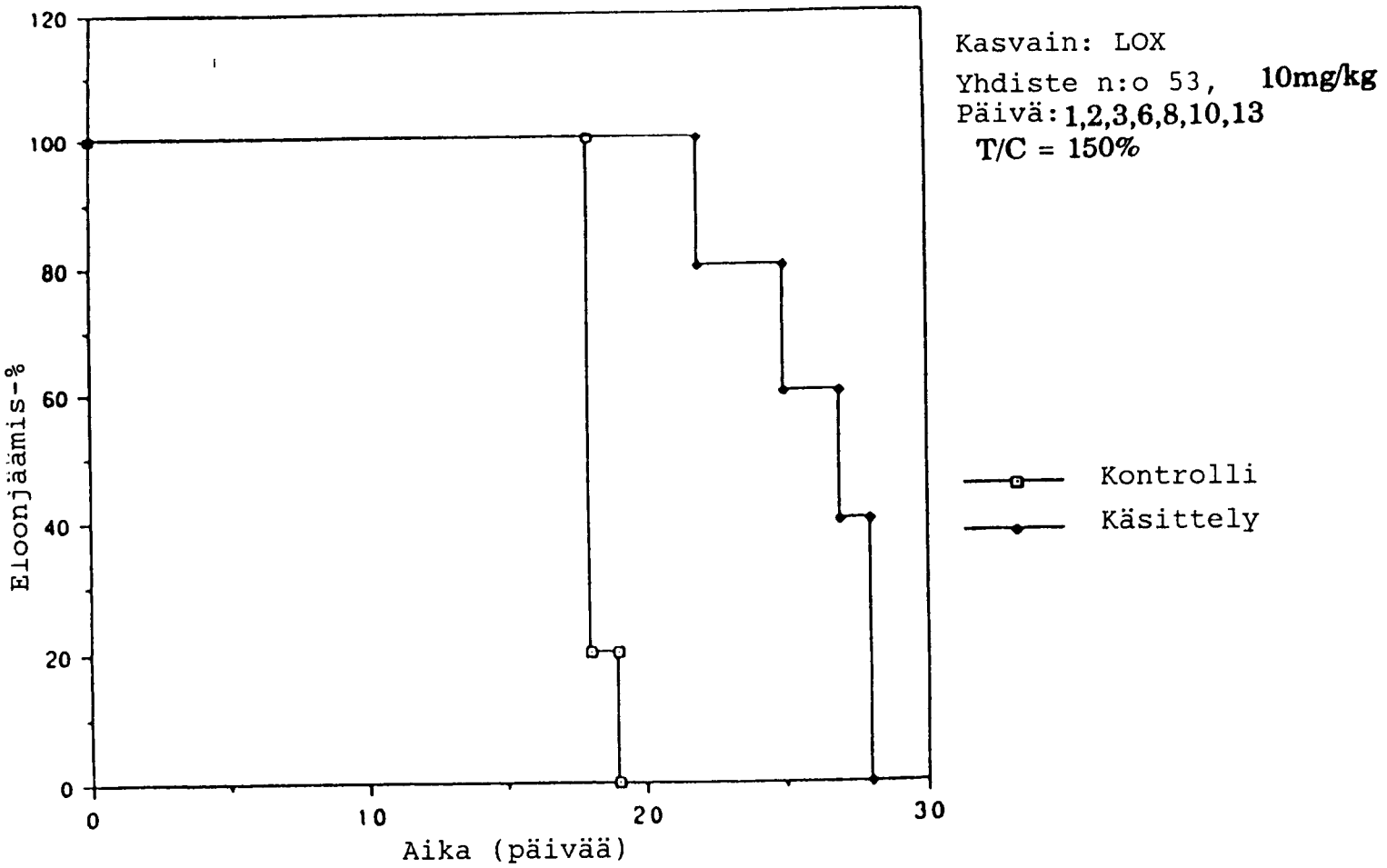
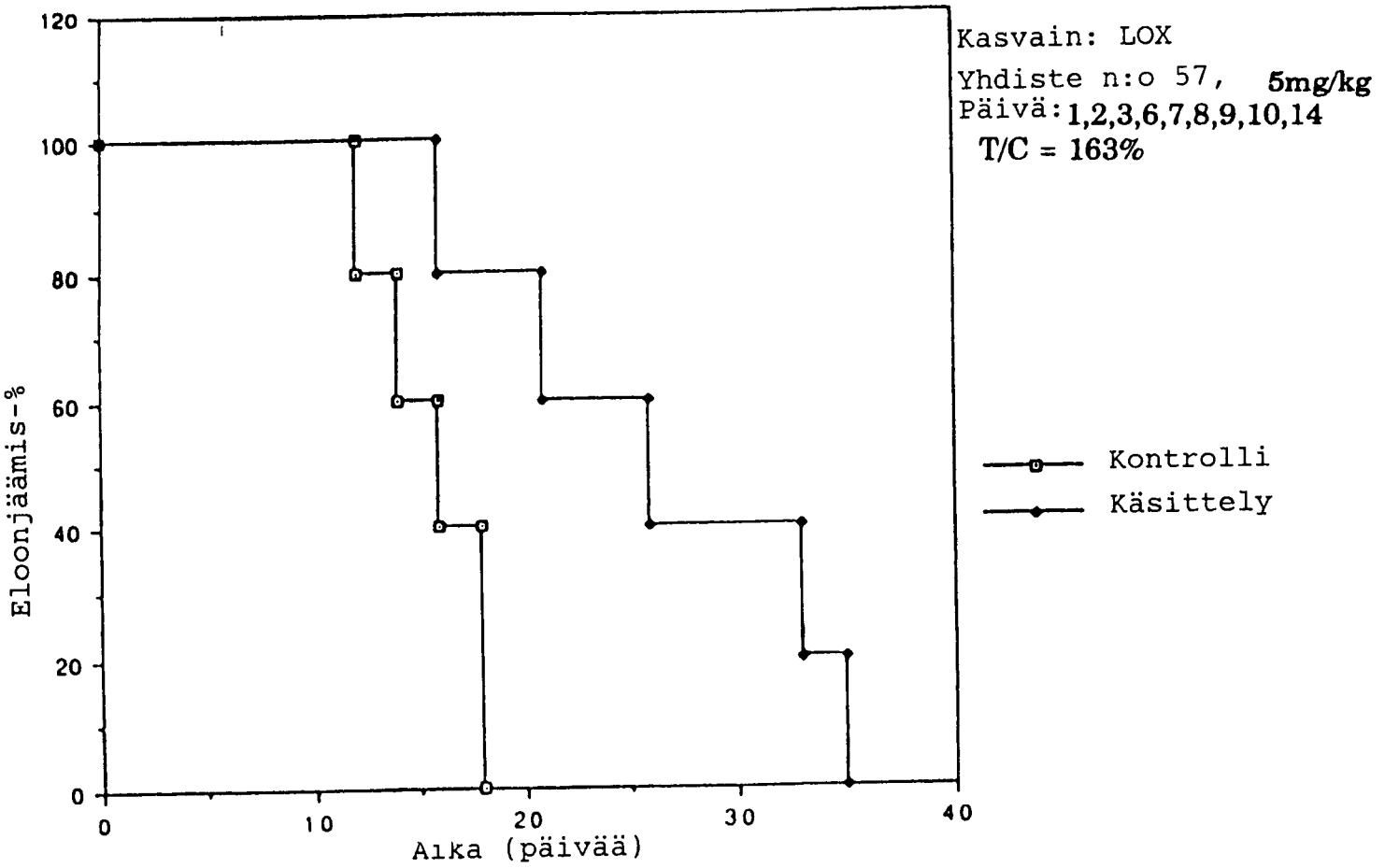

120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
Aika (päivää)
Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 53, 10mg/kg
Päivä: 1,2,3,6,8,10,13
T/C = 150%
Kontrolli
Käsittely

Fig.13


120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
40
Aika (päivää)
Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 57, 5mg/kg
Päivä: 1,2,3,6,7,8,9,10,14
T/C = 163%
Kontrolli
Käsittely

26-10-92 12:04

Fig. 14

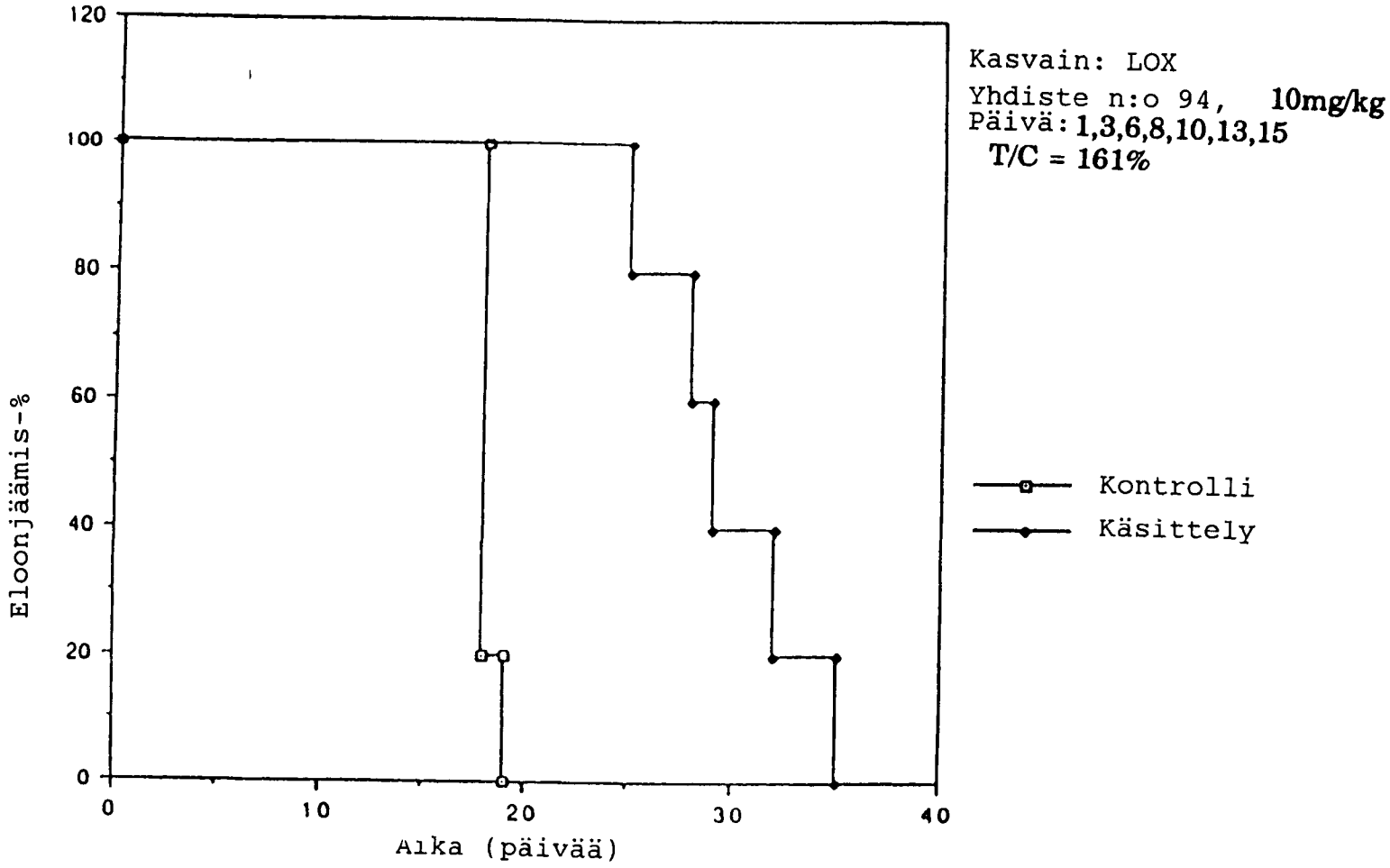


Fig. 15

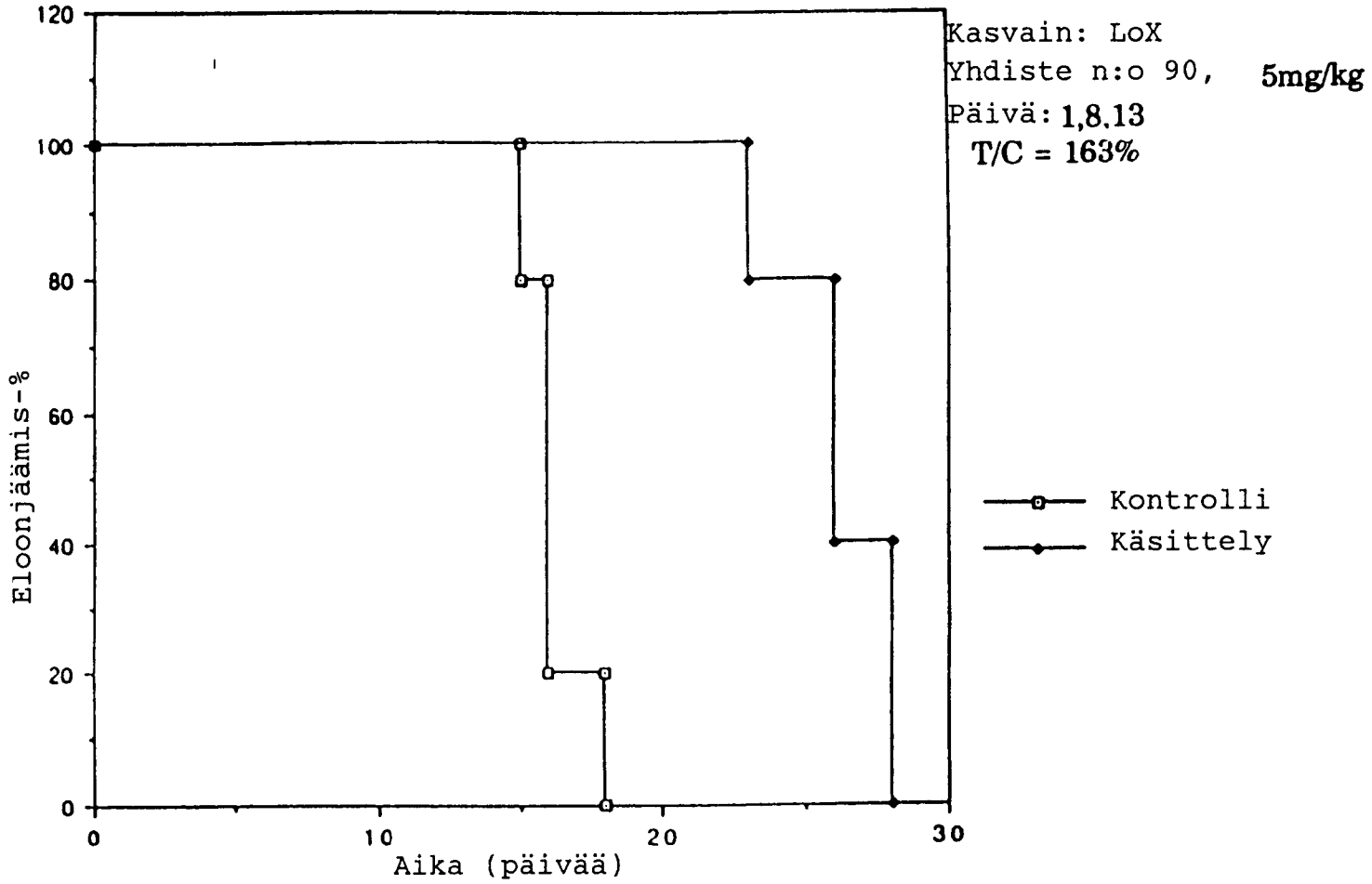
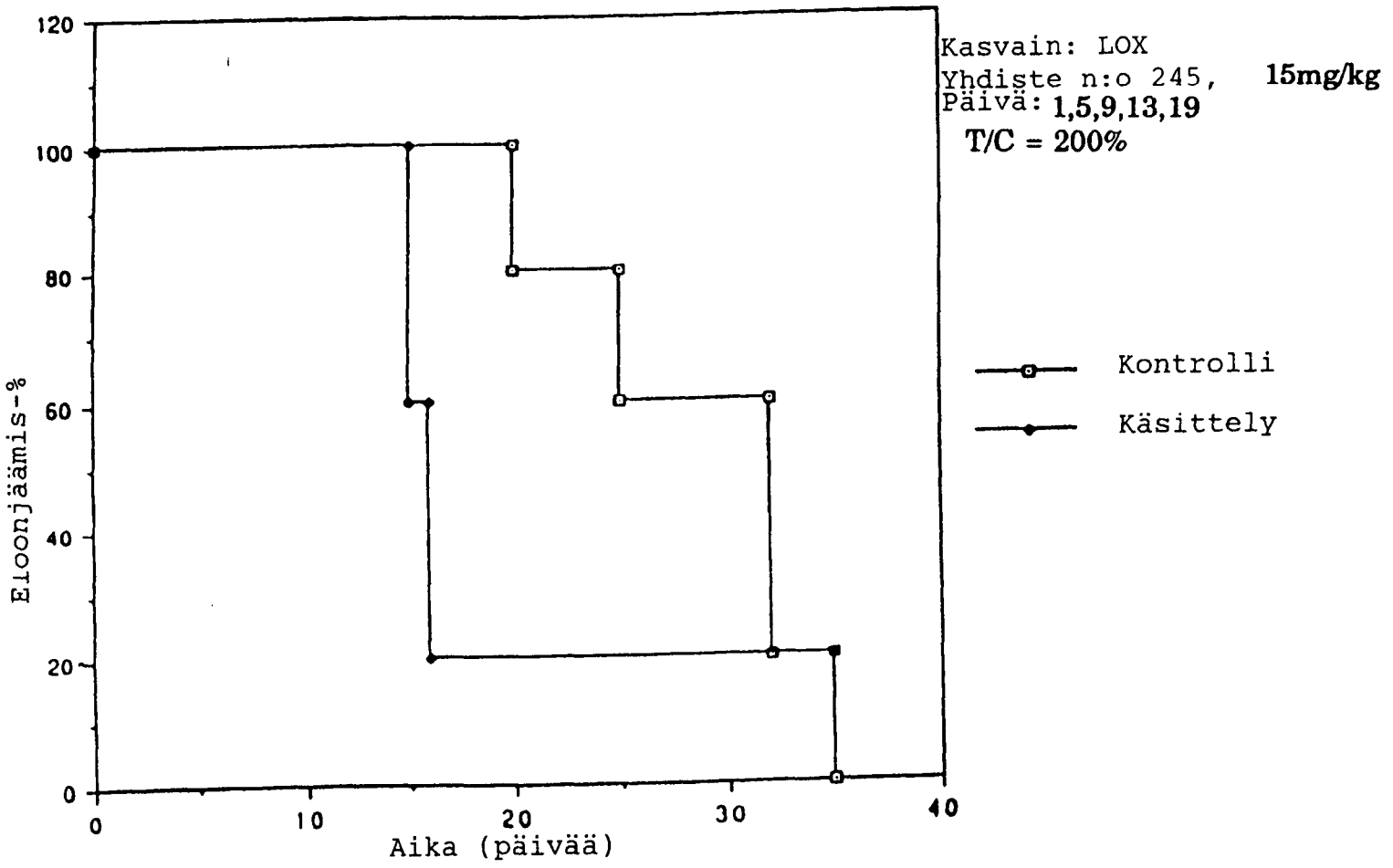
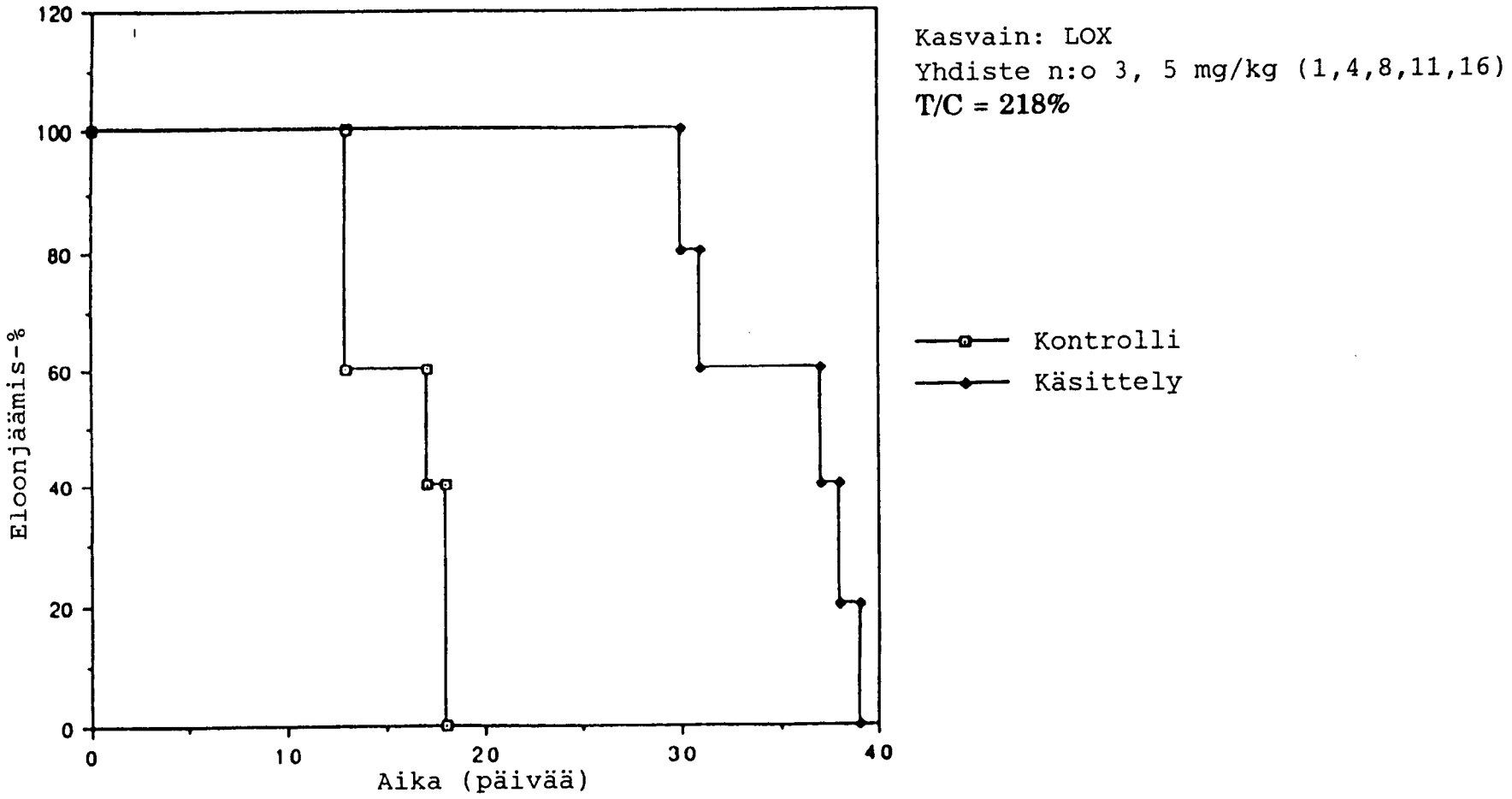

120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
Aika (päivää)
Kasvain: LoX
Yhdiste n:o 90, 5mg/kg
Päivä: 1,8,13
T/C = 163%
Kontrolli
Käsittely

Fig. 16


Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 245, 15mg/kg
Päivä: 1,5,9,13,19
T/C = 200%
Kontrolli
Käsittely
Eloonjäämis-%
Aika (päivää)
0
20
40
60
80
100
120
0
10
20
30
40

26·10·92 923604

Fig. 17



26-10-92 923104

Fig.18

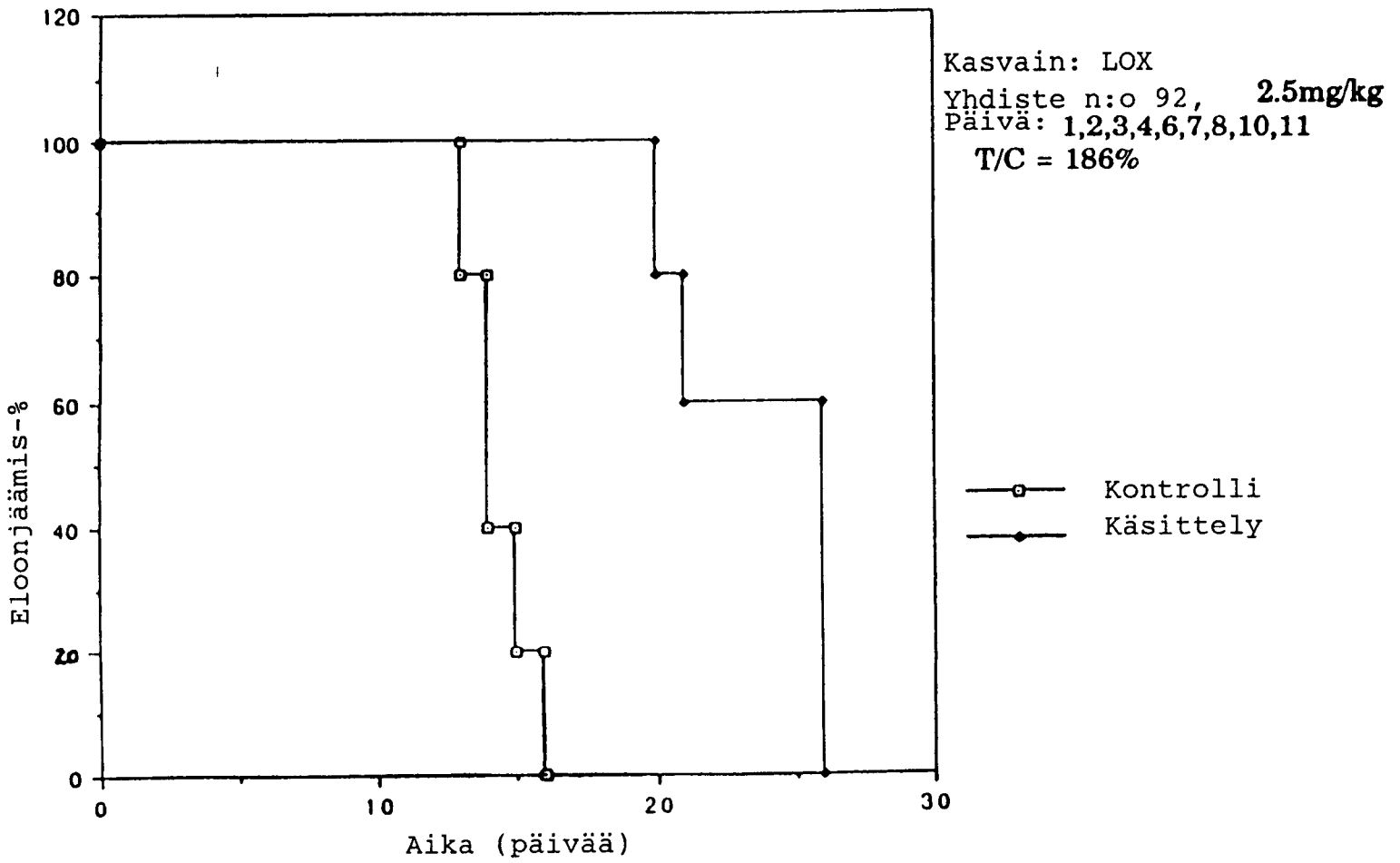


Fig.19

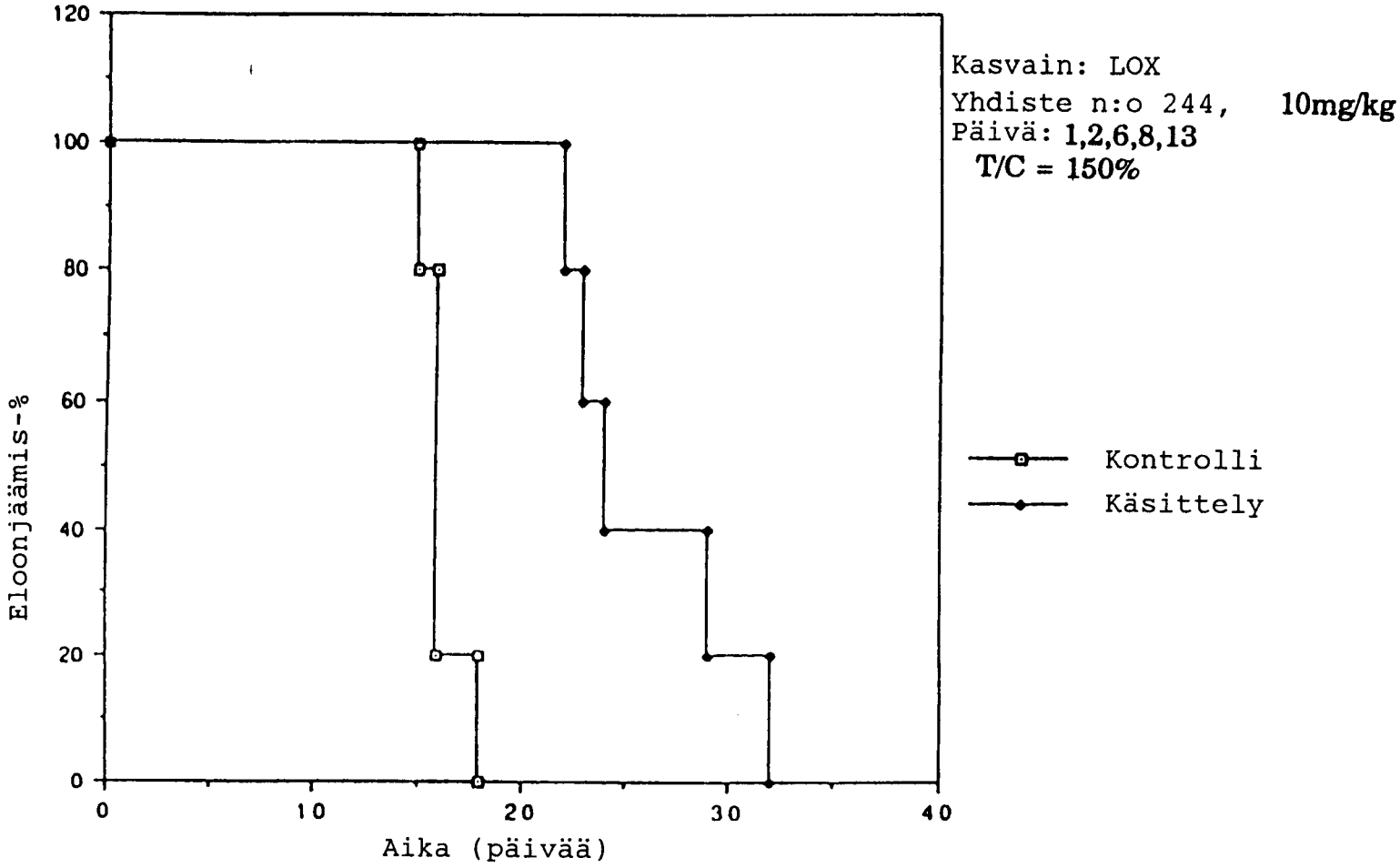

120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
40
Aika (päivää)
Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 244, 10mg/kg
Päivä: 1,2,6,8,13
T/C = 150%
Kontrolli
Käsittely

Fig. 20

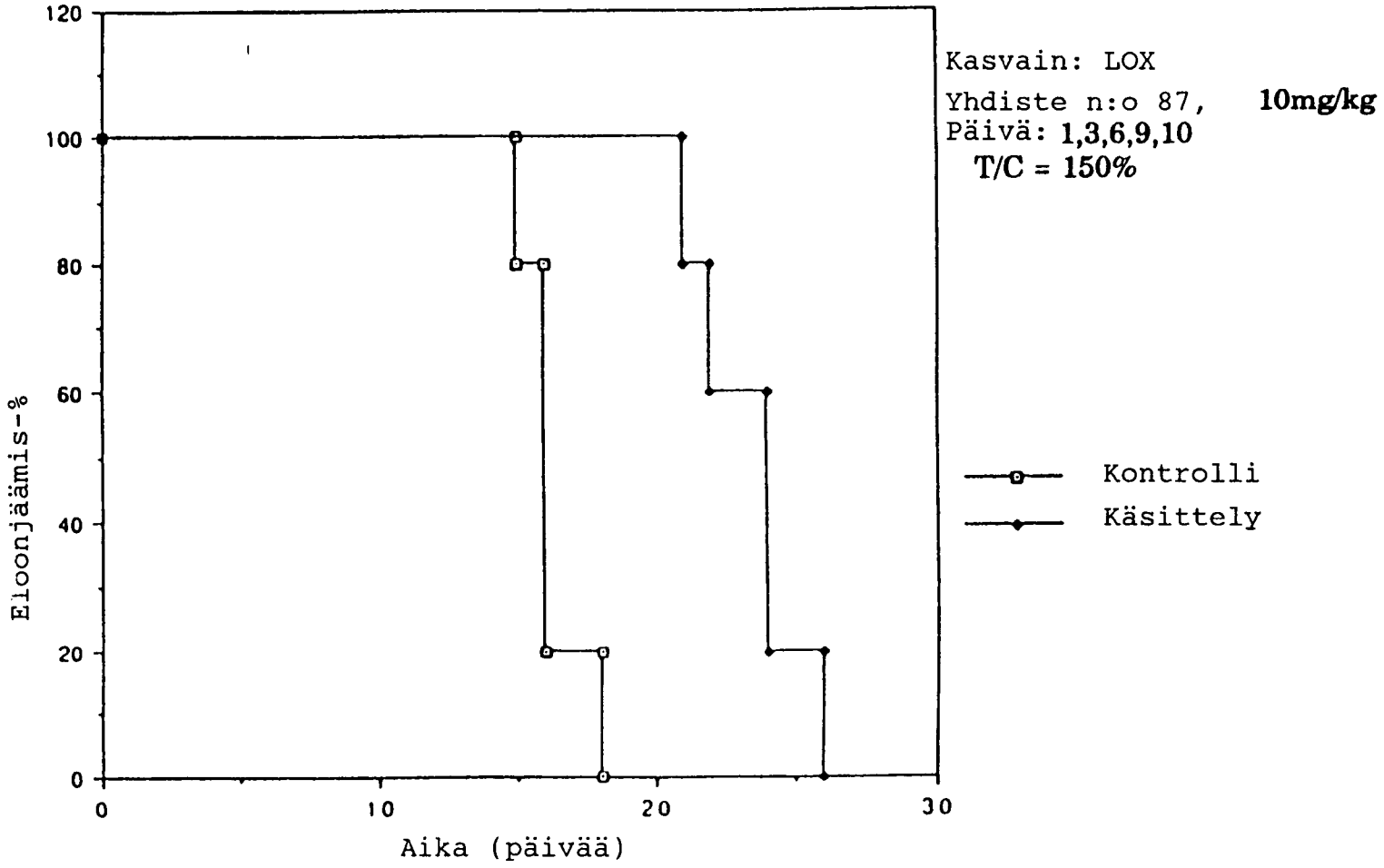

120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
Aika (päivää)
Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 87, 10mg/kg
Päivä: 1,3,6,9,10
T/C = 150%
Kontrolli
Käsittely

Fig. 21

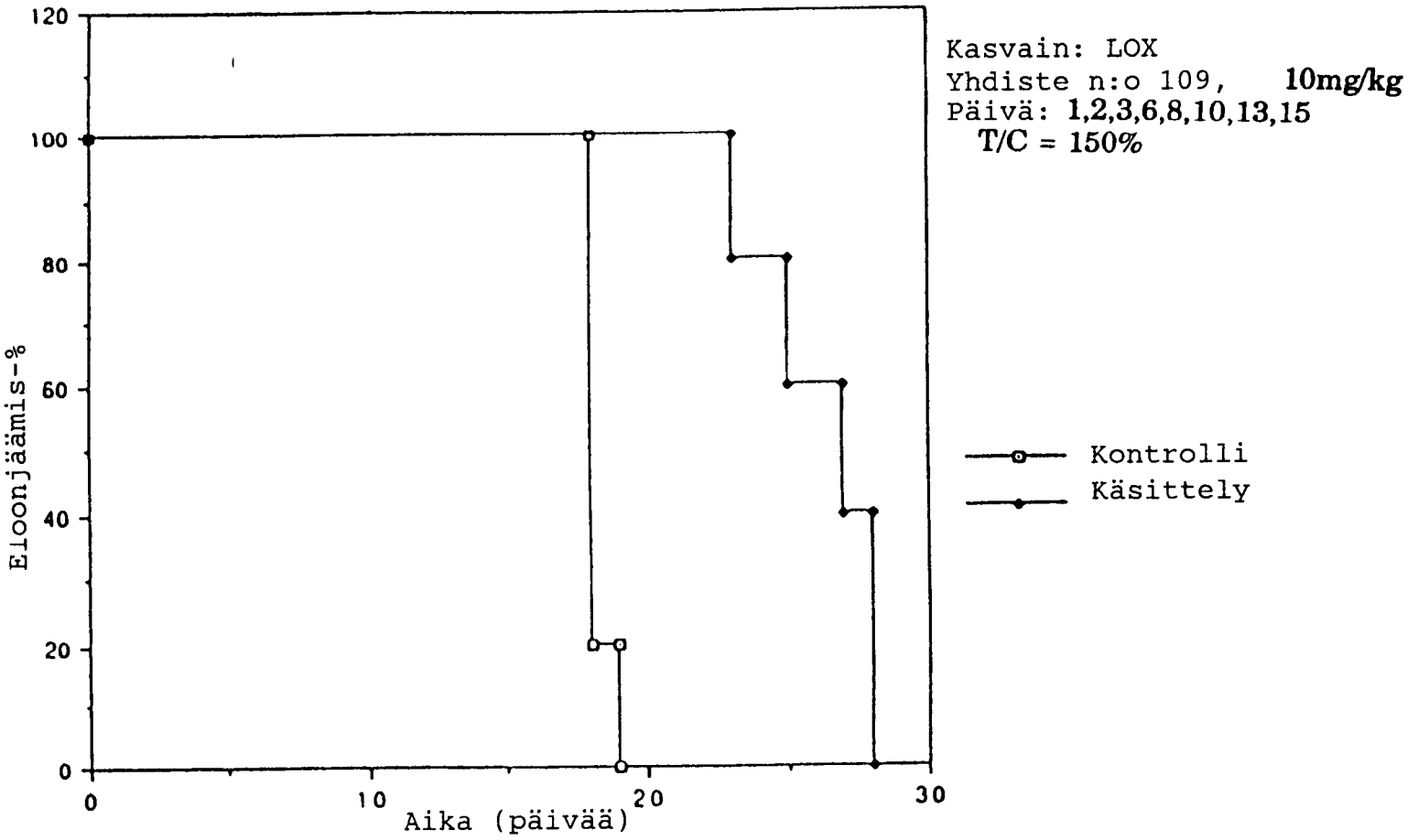

120
100
80
60
40
20
0
Eloonjäämis-%
0
10
20
30
Aika (päivää)
Kasvain: LOX
Yhdiste n:o 109, 10mg/kg
Päivä: 1,2,3,6,8,10,13,15
T/C = 150%
Kontrolli
Käsittely

Fig. 22

Yhdisteiden n:ot 8, 9, 10 ja 19 ihmisen paksusuolen karisnooma CX-1:n vastainen aktiivisuus

8	Päivä	1,5,9,13	5mg/kg
9	Päivä	1,9,13	5mg/kg
10	Päivä	1,5,9,13	5mg/kg
19	Päivä	1,9,13	5mg/kg

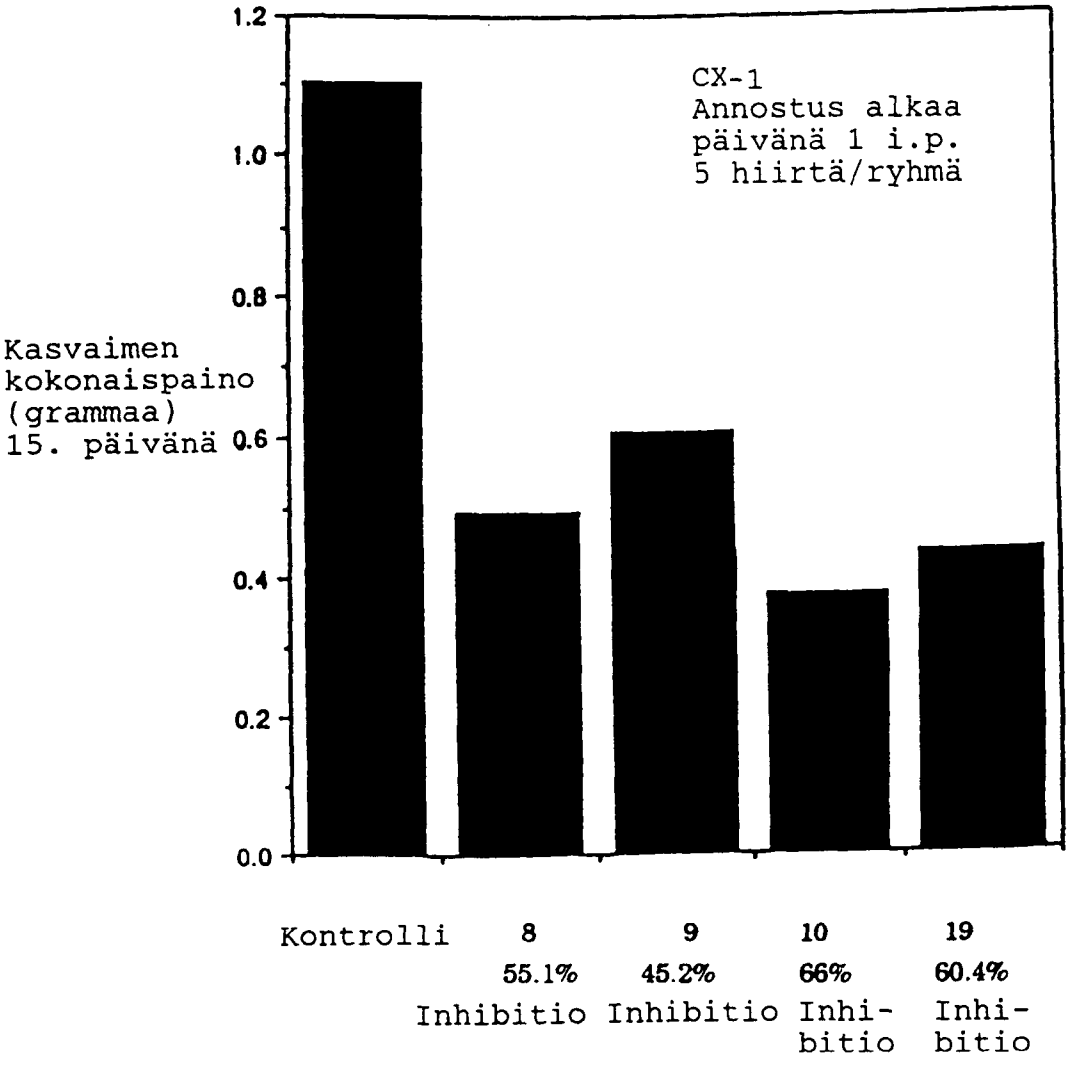


Fig. 23

Yhdisteiden n:ot 26 ja 28 ihmisen paksusuolen karsinooma CX-1:n vastainen aktiivisuus

203 Päivä 1,5,8,11 5mg/kg
26 Päivä 1,5,8,11 5mg/kg

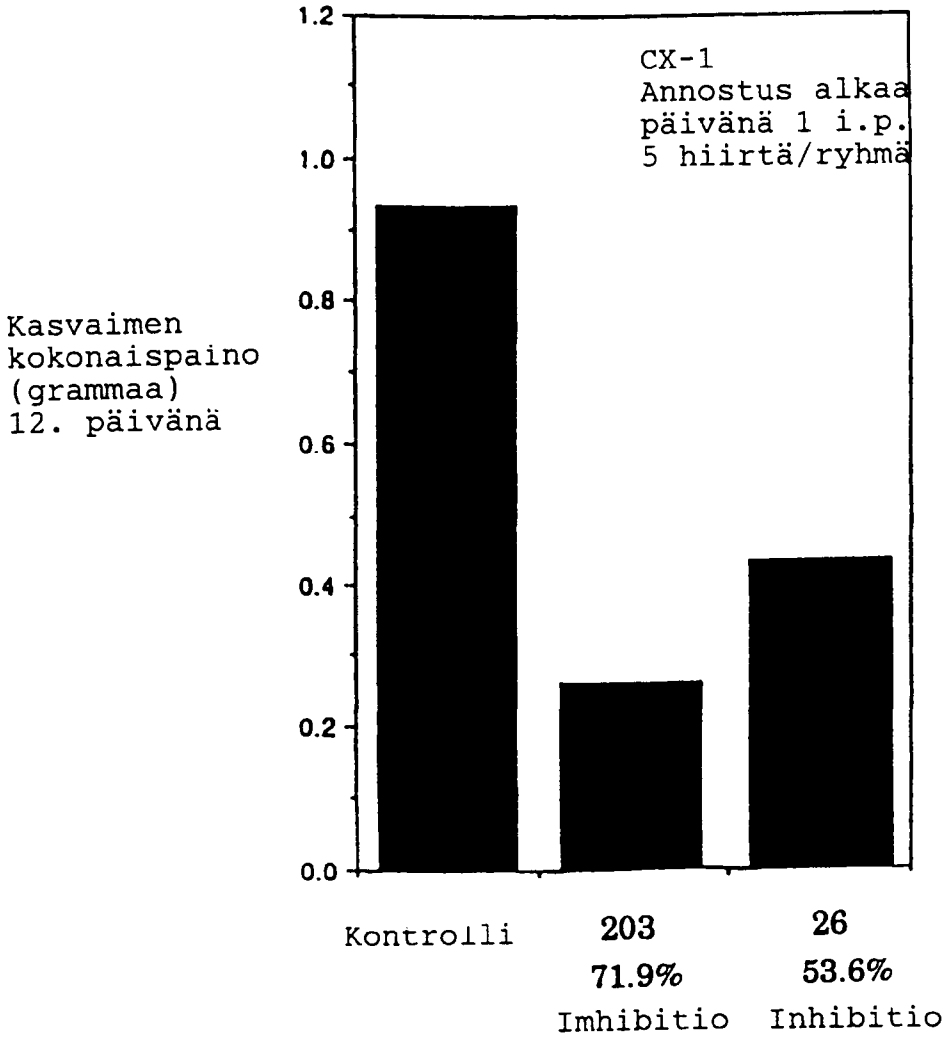


Fig.24

Yhdisteen n:o 13 ihmisen paksusuolen karsinooma CX-1:n vastainen aktiivisuus

Päivä **1,5,8,12,15,19** **20mg/kg**

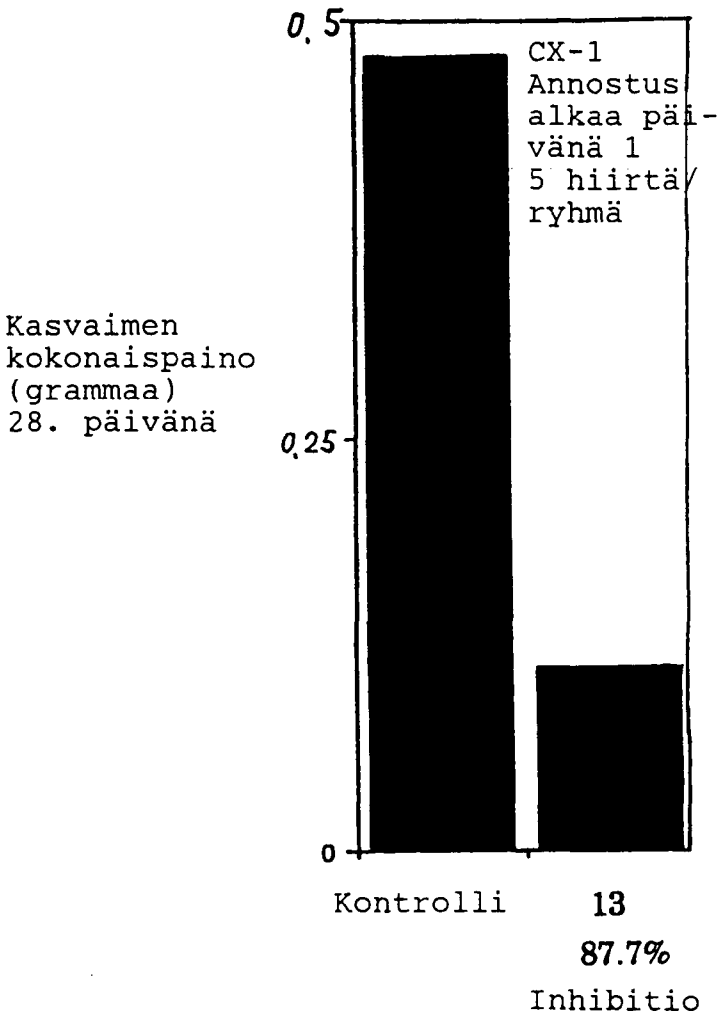
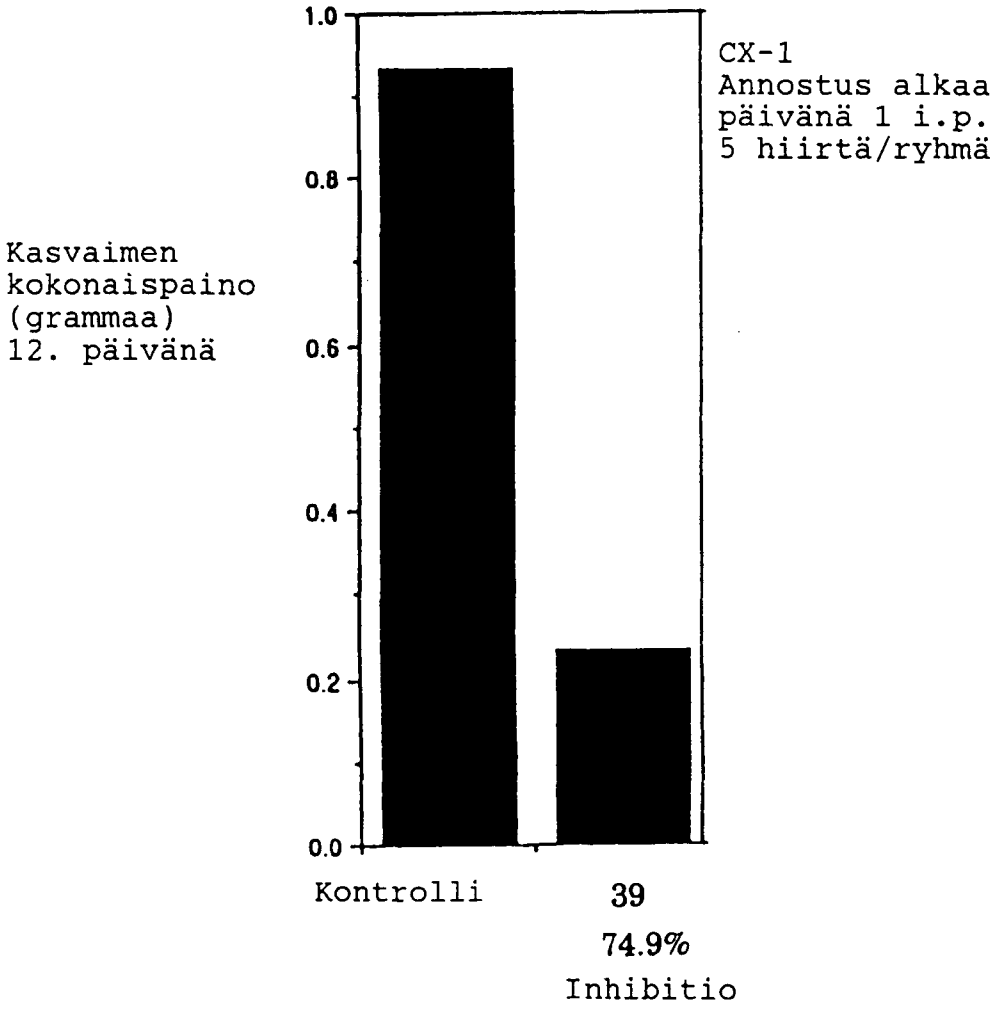


Fig.25

Yhdisteen n:o 39 ihmisen paksusuolen karsinooma CX-1:n vastainen aktiivisuus

Päivä **1,5,8,11** **5mg/kg**



PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
923604	A61K 31/425
	☐ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO

Patenttivirastojen julkaisut
FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:

☐ jatkuu kääntöpuolella

Muu aineisto

☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia

☐ jatkuu kääntöpuolella

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

Päiväys	Tutkija
9.1.2002	