

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 945164 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **945164**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61K 31/40
A61K 31/785**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.01.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.11.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.11.1994**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **31.01.1994 PCT/EP1994/000268**
Internationell ansökan - International
application

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

05.03.1993 GB 9304589

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pharmacia S.p.A, Via Robert Koch, 1.2 20152 Milano, Italy, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Mongelli, Nicola, Milano, ITALIA, (IT)

2 •Biasoli, Giovanni, Italy, ITALIA, (IT)

3 •Mariani, Mariangela, Italia, ITALIA, (IT)

4 •Sola, Francesco, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Biologisesti aktiivisesti ureidojohdannaiset, jotka ovat käyttökelpoisia antimetastaattisina aineina

Biologiskt aktiva ureidoderivat, som är användbara som antimetastatiska medel

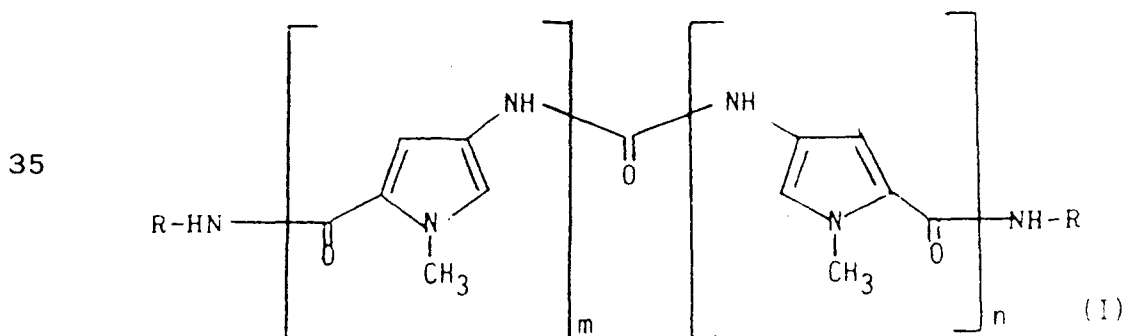
Biologisesti aktiiviset ureidojohdannaiset, jotka ovat käyttökelpoisia antimetastaattisina aineina

5 Keksintö koskee substituoitujen pyrrolien ureidojohdannaisten käyttöä antimetastaattisina aineina.

Kuten on tunnettua syövän maligniteetti johtuu pääasiallisesti etäpesäkkeistä. Koska hoidossa tavallisesti ei onnistuta tuhoamaan lukuisia sekundaarisia tuumoreja, niiden kontrolloimaton kasvu johtaa potilaiden kuolemaan. Ainoastaan hyvin harva potilas kuolee komplikaatioihin, jotka johtuvat suoraan primaarituumorista. Näin ollen tarvitaan lääkehoitoa, joka pystyy estämään ja/tai salpaamaan etäpesäkkeiden leviämisen. Julkaisussa WO 15 91/10649 esitetään poly-4-amino-2-karboksi-1-metyyliyhdisteiden ureidojohdannaisia, joilla on angiogeneesiä inhiboiva aktiivisuus ja TNF- α :aa neutraloiva aktiivisuus. Näin ollen nämä tunnetut yhdisteet voivat olla käyttökelpoisia hoidettaessa imettäväisten vaikeita patologistia oloiloja, joissa uusien verisuonten kasvu on vahingollista ja joissa TNF- α :n tiedetään näyttelevän vahingollista osaa. 20

Nyt olemme havainneet, että valittu joukko yhdisteitä, 25 jotka on aikaisemmin esitetty edellä mainitussa kansainvälisessä hakemuksessa, pystyvät estämään ja/tai salpaamaan tuumorien metastaattisen leviämisen imettäväisillä, mukaan lukien ihmiset.

30 Siten keksintö koskee yhdisteen, jonka kaava I on



jossa sekä m että n, jotka ovat samanlaiset, on kokonais-
 luku 1-3 ja kumpikin ryhmistä R, jotka ovat samanlaiset,
 on naftyyyliryhmä, joka on substituoitu 1-3 sulfonihappo-
 ryhmällä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan
 5 käyttöä lääkeaineen valmistamiseksi, jota lääkeainetta
 käytetään tuumorien metastaattisen leviämisen estämiseksi
 ja/tai hoitamiseksi.

Keksintö koskee myös edellä määritellyn kaavan I mukaista
 10 yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa
 käytettäväksi tuumorien metastaattisen leviämisen estämi-
 seksi ja/tai hoitamiseksi.

Substituoitu naftyyyliryhmä on mieluummin 5-, 6-, 7- tai
 15 8-naftyyyliryhmä, tavallisesti 7- tai 8-naftyyyliryhmä. Kun
 naftyyyliryhmä on substituoitu kolmella sulfonihapporyh-
 mällä, sulfonihapposubstituentit ovat mieluummin 1-, 3-
 ja 5- tai 1-, 3- ja 6-asemissa. Kun se on substituoitu
 kahdella happoryhmällä, sulfonihapposubstituentit ovat
 20 mieluummin 1- ja 3-, 1- ja 5-, 3- ja 5- tai 3- ja 6-ase-
 missa. Kun se on substituoitu yhdellä happoryhmällä, sul-
 fonihapposubstituentti on mieluummin 1-, 3- tai 5-asemas-
 sa. Keksinnön piiriin kuuluvat myös kaavan I mukaisten
 yhdisteiden kaikki mahdolliset isomeerit, stereoisomeerit
 25 ja niiden seokset ja kaavan I mukaisten yhdisteiden me-
 taboliitit ja metaboliset prekursorit tai bioprekursorit.

Kuten edellä mainittiin, keksintö koskee myös kaavan I
 30 mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä
 suoloja.

Esimerkkejä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista
 ovat joko sellaiset, jotka saadaan epäorgaanisten emäs-
 35 ten, kuten natrium-, kalium-, kalsium- ja aluminiumhyd-
 roksidien, tai orgaanisten emästen, kuten lyysiinin, ar-
 giniinin, N-metyyyliglukamiinin, trietyyliamiinin, tri-

etanoliamiinin, dibentsyyliamiinin, metyylibentsyyliamiinin, di-(2-etyyliheksyyli)amiinin, piperidiinin, N-etyylipiperidiinin, N,N-dietyyliaminoetyyliamiinin, N-etyylimorfoliinin, β -fenetyyliamiinin, N-bentsyyli- β -fenetyyliamiinin, N-bentsyyli-N,N-dimetyyliamiinin ja muiden hyväksyttävien orgaanisten amiinien, kanssa. Natrium- ja kaliumsuolat ovat edullisia.

Kuten edellä esitettiin, keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä bioprekursoreita (tunnetaan myös nimellä *pro-drugs*), t.s. yhdisteitä, joiden kaava on erilainen kuin edellä esitetty kaava I, mutta jotka siitä huolimatta ihmiselle suoritettun annostuksen jälkeen muuttuvat suoraan tai epäsuorasti *in vivo* kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa m ja n kumpikin on 2 ja kumpikin ryhmistä R tarkoittaa samaa kuin edellä, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Esimerkkejä erityisen edullisista yhdisteistä ovat:

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,5-naftaleenidisulfonihappo);

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,6-naftaleenidisulfonihappo);

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3,5-naftaleenitrisulfonihappo);

8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3,6-naftaleenitrisulfonihappo);

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3-naftaleenidisulfonihappo);

- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,4-naftaleenidisulfonihappo);
- 5 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,4-naftaleenidisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3,5-naftaleenitrisulfonihappo);
- 10 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(5-naftaleenisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3-naftaleenidisulfonihappo);
- 15 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 20 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3-naftaleenisulfonihappo);
- 25 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1-naftaleenisulfonihappo);
- 2,2'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 30 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,6-naftaleenidisulfonihappo);
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,6-naftaleenidisulfonihappo);
- 35

- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 5 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,3-naftaleenidisulfonihappo);
- 10 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,6-naftaleenidisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,6-naftaleenidisulfonihappo);
- 15 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,6-naftaleenidisulfonihappo);
- 20 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,3,5-naftaleenitrisulfonihappo);
- 25 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,4,6-naftaleenitrisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,4,6-naftaleenitrisulfonihappo);
- 30 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1-naftaleenisulfonihappo);
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2-naftaleenisulfonihappo);
- 35

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3-naftaleenisulfonihappo);

5 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(4-naftaleenisulfonihappo);

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,4,6-naftaleenitrisulfonihappo);

10 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3,6-naftaleenitrisulfonihappo);

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(15 (2,4,6-naftaleenitrisulfonihappo);

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,3,5-naftaleenitrisulfonihappo);

ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

20

Kuten edellä esitettiin, keksinnön mukaisten yhdisteiden on havaittu olevan aktiivisia antimetastaattisina aineina.

25 Näin ollen niitä voidaan käyttää imettäväisillä, mukaan lukien ihmiset, sellaisien tuumorien metastaattisen leviämisen estämiseksi ja/tai hoitamiseksi, jotka tuumorit lähettävät etäpesäkkeitä luuhun, kuten esim. rinta-, keuhko-, eturauhas-, munuais- ja kilpirauhastuumorit,

30 maksaan ja/tai keuhkoihin, esim. melanooma ja syövät, jotka esiintyvät maha-suolialueella, haimassa ja sappirakossa. Keksinnössä käytettyjen yhdisteiden antimetastaattinen aktiivisuus todetaan esimerkiksi sillä tavalla, että kaavan I mukainen tyypillinen yhdiste, joka on 2,2'-

35 (karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo) (kaavan IA mukainen yhdiste),

annostettaessa hiirille (i.v.) 48 tuntia ennen tuumorisolutuspensioinjektiota, aikaansai seuraavat inhibitiio-aktiivisuustulokset:

85 %:n inhibitio keuhkometastasiassa hiiren melanooma

5 B16F10:11ä;

100 %:n inhibitio keuhkometastasiassa ihmisen sarkooma

A375:11ä, ja

82 %:n inhibitio maksametastasiassa hiiren *reticulum*-sarkooma M5076:11a.

10

Lisäksi kaavan IA mukaisen yhdisteen, jonka sisäinen koodi on FCE 27266, todettiin olevan aktiivinen, sen inhiboidessa spontaanin keuhkometastasian (87 %) Lewis-keuhkosyövässä, kun sitä annostettiin 10 mg/kg (i.p.) 17

15

Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan annostaa tavanomaisilla tavoilla, esimerkiksi parenteraalisesti, esim. intravenoosilla injektiolla tai infuusiolla, intramuskulaarisesti, subkutaanisesti, tooppisesti tai oraalisesti, intravenoosin injektion tai infuusion ollessa edullinen. Annostus riippuu potilaan iästä, painosta ja olotilasta ja annostustavasta.

25

Kaavan I mukaisen yhdisteen, esimerkiksi kaavan IA mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, sopiva annos annostettavaksi aikaihmisille, on noin 0,5 - noin 300 mg/annos/1-4 kertaa päivässä.

30

Keksinnössä käytetyt farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää aktiiviaiineen, joka on kaavan I mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteai-
neen ja/tai kantoaiineen kanssa.

35

Farmaseuttiset koostumukset valmistetaan tavallisesti noudattaen tavanomaisia menetelmiä ja ne annostetaan farmaseuttisesti sopivassa muodossa. Esimerkiksi liuokset intravenoosiin injektioon tai infuusioon voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi steriiliä vettä tai mieluummin ne ovat steriilien vesipitoisten isotonisten suolaliuosten muodossa.

Suspensiot tai liuokset intramuskulaarisiin injektioihin voivat sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta, esim. steriiliä vettä, oliiviöljyä, etyylioleaattia, glykoleja, esim. propeeniglykolia, ja haluttaessa sopivan määrän lidokaiinihydrokloridia.

Tooppiseen annostukseen tarkoitettussa muodossa, esim. voiteissa, lotionneissa tai tahnoissa, joita käytetään dermatologiseen hoitoon, aktiivinen aineosa voi olla sekoitettuna tavanomaisten rasvaisten tai emulgoivien täyteaineiden kanssa.

Kiinteät oraaliset muodot, esim. tabletit ja kapselit, voivat sisältää yhdessä aktiivisen komponentin kanssa laimennusaineita, esim. laktoosia, dekstroosia, sakkaroosia, selluloosaa, maissitärkkelystä ja perunatarkkelystä, voiteluaineita, esim. piihappoa, talkkia, steariinihappoa, magnesium- tai kalsiumstearaattia ja/tai polyeteeniglykoleja, sideaineita, esim. tärkkelyksiä, arabikumeja, liivatetta, metyyliiselluloosaa, karboksimeyyliiselluloosaa, polyvinyylipyrrolidonia, hajottavia aineita, esim. tärkkelystä, algiinihappoa, alginaatteja, natriumtärkkelysglykolaattia, kuohuseoksia, väriaineita, makeutusaineita, kostuttavia aineita, esimerkiksi lesitiiniä, polysorbaatteja, lauryylisulfaatteja ja yleensä farmaseutisissa valmisteissa käytettyjä myrkyttömiä ja farmakologisesti inaktiivisia aineita. Mainitut farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esi-

merkiksi sekoitus-, granulointi-, tabletointi-, sokeripäällystys- tai kalvopäällystysmenetelmillä.

5 Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää edellä mainittujen patologisten olotilojen hoitomenetelmässä, jossa annostetaan sekä erikseen että olennaisesti samaan aikaan koostumusta, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ja farmaseuttista koostumusta, joka sisältää erilaista farmaseuttisesti aktiivista ainetta, tavallisesti antitumoorista ainetta.

15 Keksinnön kohteena ovat myös tuotteet, jotka sisältävät edellä määritellyn kaavan I mukaista antimetastaattista ainetta tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja antitumoorista ainetta yhdistelmävalmisteena saman aikaisesti, eri aikaan tai peräkkäin tapahtuvaan käyttöön tuumorien metastaattisen leviämisen estämiseksi ja/tai hoitamiseksi.

25 Antitumoorisia aineita, joita voidaan käyttää kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan kanssa yhdessä tai joita vaihtoehtoisesti voidaan annostaa hoidon yhdistelmämenetelmässä, ovat esim. doksorubisiini, daunomysiini, epirubisiini, idarubisiini, etoposidi, fluorourasiili, mefalaani, syklofosfamidi, bleomysiini, vinblastiini ja mitomysiini tai näistä kahden tai useamman muodostamat seokset.

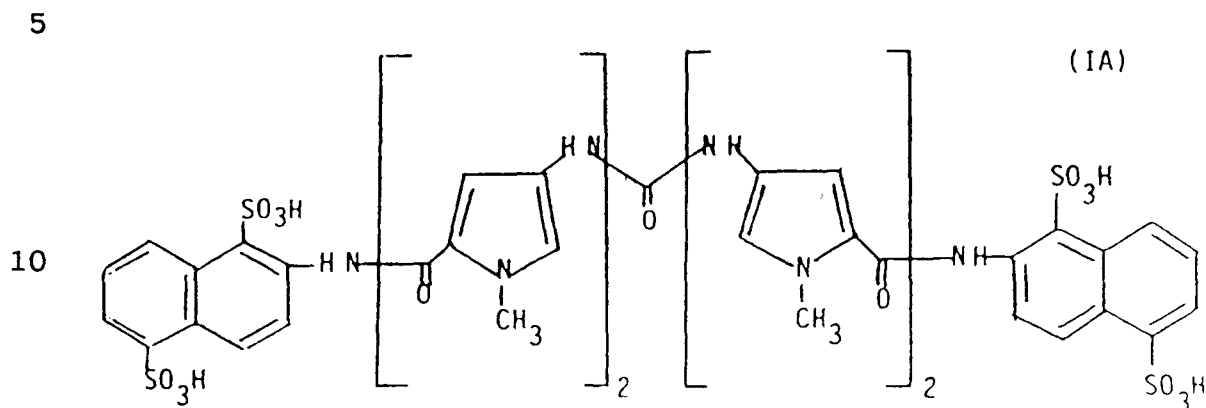
30

Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan siten käyttää hoidossa syövän parantamiseksi.

35

Keksintö koskee myös uutta ureidoyhdistettä, joka on 2,2'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino)(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-

naftaleenidisulfonihappo) ja joka voidaan esittää kaavalla IA



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

20 Tyypillisiä esimerkkejä kaavan IA mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista ovat edellä kaavan I mukaisten yhdisteiden yhteydessä mainitut suolat, natrium- ja kaliumsuolojen ollessa edulliset.

25 Keksinnön piiriin kuuluvat myös kaavan IA mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävät bioprekursorit (tunnetaan myös nimellä *pro-drugs*), t.s. yhdisteet, joiden kaava on erilainen kuin edellä esitetty kaava IA, mutta jotka siitä huolimatta ihmiselle suoritettun annostuksen jälkeen muuttuvat suoraan tai epäsuoraan *in vivo* kaavan IA mukaiseksi yhdisteeksi.

30

Uusi kaavan IA mukainen yhdiste kuuluu julkaisussa WO 91/10649 esitetyn yleisen kaavan piiriin mutta sitä ei

35 ole julkaisussa spesifisesti mainittu. Kaavan IA mukainen yhdiste ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat paitsi aktiivisia antimetastaattisina aineina myös angio-

geneesi-inhibiittoreita. Näin ollen imettäväsillä, mukaan lukien ihmiset, niitä voidaan käyttää useiden patologisten olotilojen hoitamiseksi, joissa uusien verisuonien kasvu on vahingollista, esimerkiksi kroonisessa tulehduksessa, diabeettisessä retinopatiassa, psoriasik-
 5 sessa, nivelreumassa ja tuumorikasvussa.

Lisäksi ne pystyvät neutraloimaan TNF- α :aa ja siksi niitä voidaan käyttää ihmisillä profylaktisessa ja/tai tera-
 10 pauttisessa käytössä missä tahansa sairaudessa, jossa TNF- α :n tiedetään näyttävän vahingollista osaa. Tyypillisesti tällaisia sairauksia ovat näivetytys (cachexia), septinen shokki, käännteishyljintäsairaus, AIDS, aivomalaria ja nivelreuma.

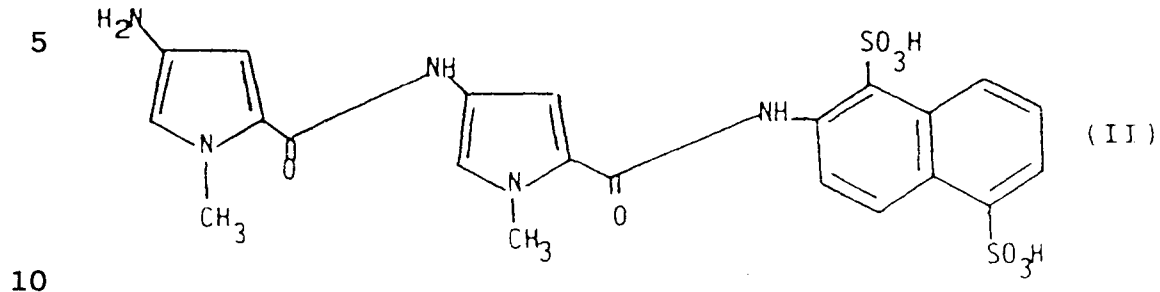
15 Annoksia ja farmaseuttisia koostumuksia, jotka ovat samanlaiset kuin mitä edellä kuvattiin kaavan I mukaisille yhdisteille, voidaan myös käyttää kaavan IA mukaisella yhdisteellä ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävillä suo-
 20 loilla, kun sitä annostetaan aikaihmisille angiogeneesi-inhibiittorina ja/tai anti-TNF- α -aktiivisena aineena.

Keksintö koskee lisäksi kaavan IA mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa käytettäväksi
 25 ihmisen tai eläimen hoitomenetelmässä terapeuttisesti, erityisesti käytettäväksi tuumorien metastaattisen leviämisen estämiseksi ja/tai hoitamiseksi tai käytettäväksi angiogeneesi-inhibiittorina.

30 Keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen ja/tai laimennusaineen ja aktiivisena aineosana kaavan IA mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suo-
 lan.

35

Kaavan IA mukainen yhdiste ja sen suolat voidaan valmistaa menetelmällä, jossa kaavan II mukainen yhdiste



tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

15



jossa kumpikin X-ryhmä, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, on poistoryhmä, ja näin saatu kaavan IA mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa suolaksi ja/tai kaavan IA mukainen vapaa yhdiste saadaan haluttaessa sen suolasta.

Kaavan II mukaisen yhdisteen suola voi olla suola, joka saadaan epäorgaanisten emästen kanssa, esimerkiksi edellä keksinnössä farmaseuttisesti hyväksyttävänä suoloina käytetyt, natrium- ja kaliumsuolojen ollessa edulliset.

Edullisia esimerkkejä poistoryhmistä, joita X tarkoittaa, ovat halogeeniatomit, erityisesti kloori, tai muut helposti poistettavissa olevat ryhmät, kuten imidatsolyyli, triatsolyyli, p-nitrofenoksi, trikloorifenoksi tai trikloorimetyylioksi. Kaavan II mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa on analogiamenetelmä ja voidaan suorittaa hyvin tunnettuilla menetelmillä, esimerkiksi olosuhteissa, jotka kuvataan

orgaanisessa kemiassa tämän tyyppiselle reaktiolle, t.s. ureajohdannaisten synteesille.

- Kun kaavan III mukaisessa yhdisteessä X on halogeeniatomi, esim. kloori, reaktio voidaan suorittaa edullisesti käyttäen kaavan II mukaisen yhdisteen tai sen suolan yhtä moolia kohti 1,1 moolista noin 1,4 mooliin kaavan III mukaista yhdistettä. Reaktio suoritetaan mieluummin orgaanisissa liuottimissa, kuten dimetyylisulfoksidissa, heksametyylifosfotriamidissa, dimetyyliasetamidissa tai mieluummin dimetyyliformamidissa tai näiden vesipitoisissa seoksissa tai vesi/dioksaani- tai vesi/tolueeni-seoksissa, joko orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin tai di-isopropyylietyyliamiinin, tai epäorgaanisen emäksen, kuten natriumbikarbonaatin tai natriumasetaatin, läsnäollessa. Reaktiolämpötila voi vaihdella noin -10 °C:sta noin 50 °C:seen ja reaktioaika noin 1 tunnista noin 12 tuntiin. Edellä kuvattujen menetelmien mukaisesti valmistettu kaavan IA mukainen yhdiste voidaan puhdistaa tavannomaisilla menetelmillä, kuten piihappogeeli- tai alumiinioksidipylväskromatografisesti ja/tai kiteyttämällä uudesta orgaanisista liuottimista, kuten alempialifaattisista alkoholeista tai dimetyyliformamidista.
- 25 Vastaavalla tavalla kaavan IA mukaisen yhdisteen suolan muodostus voidaan suorittaa alalla tunnettuilla menetelmillä.
- 30 Keksintö koskee myös kaavan II mukaista yhdistettä tai sen suolaa.
- Kaavan II mukainen yhdiste voidaan saada tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi kuten kuvataan julkaisussa WO 91/10649.
- 35 Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan saada julkaisun WO 91/10649

mukaisesti, esimerkiksi noudattamalla menetelmää, joka on samanlainen kuin edellä kaavan IA mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistuksen yhteydessä on kuvattu.

5

Seuraavat esimerkit kuvaavat edelleen keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta.

ESIMERKKI 1

- 10 2,2'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola

- 15 Liuokseen, jossa oli 2-(amino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))-(1,5-naftaleenidisulfonihappo)dinatriumsuola-hydrokloridia (1256 mg, 2 mmoolia) vedessä (60 ml) ja dioksaanissa (20 ml), lisättiin samalla sekoittaen 1 N NaOH:ta (2 ml) ja natriumasetaattia (328 mg, 4 mmoolia). Koko seos jäähdytettiin 5 °C:seen jäähauteella, jonka jälkeen lisätään
- 20 tipoittain tunnissa liuos, jossa oli bis(trikloorimetyyli)karbonaattia (149 mg, 0,5 mmoolia) dioksaanissa (15 ml). Seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuottimet haihdutettiin tyhjössä ja jäännös kromatografoidiin piihappogeelipylväässä eluointiaineena metyleenikloridi/metanoli/vesi-seos (300:200:20), saatiin 856 mg
- 25 otsikossa mainittua yhdistettä.

- NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H,s); 3,91 (3H,s); 6,90 (1H,d,J=1,8); 6,98 (1H,d,J=1,8); 7,09 (1H,d,J=1,8); 7,35 (1H,dd,J=7, J=8,8); 7,47 (1H,d,J=1,8); 7,9 (1H,d,J=7); 9,15 (1H,leveä s); 8,67-8,82 (2H,dd,J=9,6); 8,99 (1H,d,J=8,8); 9,98 (1H,leveä s); 12,64 (1H,leveä s).
- 30
- 35

FAB-MS m/z: 1207 [M-H]⁻; 1185 [M-23]⁻; 1105 [M-SO₃Na]⁻.

UV (H₂): $\lambda_{\text{maks.}}$ 298; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 522.

Samalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,5-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola:

5 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H,s); 3,90 (3H,s); 6,81 (1H,d,J=1,8); 6,90 (1H,d,J=1,8); 7,12 (1H,d,J=1,8); 7,32 (1H,d,J=1,8); 7,70 (1H,dd,J=1,6, J=8,6); 7,80 (1H,d,J=8,6); 8,11 (1H,d,J=1,6); 8,15 (1H,leveä s); 8,58 (1H,d,J=1,7); 8,78 (1H,d,J=1,7); 10,05 (1H,leveä s); 10,94 (1H,leveä s).

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

UV (H_2O) nm: $\lambda_{Maks.}$ ($E_{1\%}^{1cm}$): 321 (416); 231 (721).

15

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,6-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola:

20 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H,s); 3,93 (3H,s); 6,81 (1H,d,J=1,8); 6,91 (1H,d,J=1,8); 7,08 (1H,d,J=1,8); 7,51 (1H,d,J=1,8); 7,68 (1H,dd,J=1,6, J=8,6); 7,78 (1H,d,J=8,6); 8,04 (1H,s); 8,12 (1H,leveä s); 8,23 (1H,s); 8,89 (1H,s); 10,02 (1H,leveä s); 10,98 (1H,leveä s).

25

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

UV (H_2O) nm: $\lambda_{Maks.}$ ($E_{1\%}^{1cm}$): 323,4 (540); 227,7 (732).

30 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3,5-naftaleenitrisulfonihappo)heksanatriumsuola:

35 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H,s); 3,89 (3H,s); 6,78 (1H,d,J=1,8); 7,08 (1H,d,J=1,8); 7,22 (1H,d,J=1,8); 7,35 (1H,d,J=1,8); 8,25 (1H,d,J=1,9); 8,30 (1H,leveä s); 8,36 (1H,leveä s); 9,00 (1H,leveä s); 9,07

(1H,d,J=1,6); 9,82 (1H,leveä s);
10,20 (1H,leveä s).

UV (H₂O) nm: $\lambda_{\text{Maks.}}$ (E^{1%}_{1cm}): 320 (374); 254 (444).

5 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis-(1,3,6-naftaleenitrisulfonihappo)heksanatriumsuola:

NMR (DMSO-d₆) δ : 3,84 (3H,s); 3,88 (3H,s); 6,81 (1H,
d,J=1,8); 7,07 (1H,d,J=1,8); 7,11
10 (1H,d,J=1,8); 7,42 (1H,d,J=1,8); 7,87
(1H,d,J=1,9); 7,87 (1H,d,J=1,9); 7,87
(1H,d,J=1,9); 8,06 (1H,d,J=1,9); 8,12
(1H,leveä s); 8,33 (1H,d,J=1,9); 8,54
(1H,d,J=1,9); 9,93 (1H,leveä s);
15 12,19 (1H,leveä s).

UV (H₂O) nm: $\lambda_{\text{Maks.}}$ (E^{1%}_{1cm}): 320 (374); 254 (444).

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3-naftaleenidisulfonihappo)tetrakaliumsuola:

IR (KBr) cm⁻¹: 3450 (leveä); 1650; 1580; 1530; 1190;
1030

NMR (DMSO-d₆) δ : 3,84 (3H,s); 3,87 (3H,s); 6,80 (1H,
d); 7,05 (1H,d); 7,18 (1H,d); 7,33
25 (1H,d); 7,86 (2H,m); 8,00 (1H,d);
8,16 (1H,leveä s); 8,21 (1H,d); 8,95
(1H,leveä s); 9,86 (1H,leveä s);
10,21 (1H,leveä s).

UV (H₂O) nm: $\lambda_{\text{Maks.}}$ (E^{1%}_{1cm}): 316,8 (371); 248,95 (444).

30 FAB-MJ m/z: 1273 (M⁺+H); 1311 (M⁺+K).

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,4-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola:

35 NMR (DMSO-d₆) δ : 3,85 (3H,s); 3,89 (3H,s); 6,81 (1H,
d,J=1,7); 7,06 (1H,d,J=1,7); 7,22
(1H,d,J=1,7); 7,33 (1H,d,J=1,7); 7,33

- 5 (1H,d,J=1,7); 7,38 (1H,dd,J=2,0, J=9,5); 7,92 (1H,leveä s); 8,10 (1H,d,J=1,7); 8,20 (1H,leveä s); 8,32 (1H,d,J=2,0); 8,69 (1H,d,J=9,4); 9,88 (1H,leveä s); 10,08 (1H,leveä s).

8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,4-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola:

- 10 NMR (DMSO-d₆) δ: 3,85 (6H,s); 6,81 (1H,d,J=1,7 Hz); 7,06 (1H,d,J=1+ Hz); 7,25 (1H,d,J=1,7 Hz); 7,34 (1H,d,J=1,7 Hz); 7,4-7,6 (2H,m); 8,14 (1H,leveä s); 8,25 (2H,s); 8,73 (1H,dd, J=13 Hz, J=8,3 Hz); 9,92 (1H,leveä s); s); 10,07 (1H,leveä s).

UV (H₂O) nm: λ_{Maks.} (E^{1%}_{1cm}): 307 (435); 231 (932).

FAB-MS m/z: 1209 (M⁺+1); 1231 (M⁺+Ne); 1128 (M⁺-SO₃).

- 20 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3,5-naftaleenitrisulfonihappo)heksanatriumsuola:

IR (KBr) cm⁻¹: 3440 (leveä); 1640; 1590; 1190; 1030.

- 25 NMR (DMSO-d₆) δ: 3,80 (3H,s); 3,83 (3H,s); 6,80 (1H,d); 7,06 (2H,m); 7,40 (1H,d); 7,88 (1H,d); 7,99 (1H,d); 8,02 (1H,leveä s); 8,57 (1H,d); 9,33 (1H,d); 9,91 (1H,leveä s); 12,29 (1H,leveä s).

UV (H₂O) nm: λ_{Maks.} (E^{1%}_{1cm}): 311 (266); 233 (551).

- 30 FAB-MS m/z: 1411 (M⁻-1); 1389 (M⁻-Na).

8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(5-naftaleenisulfonihappo)dinatriumsuola:

- 35 NMR (DMSO-d₆) δ: 3,85 (6H,s); 6,84 (1H,d,J=1,8); 7,05 (1H,d,J=1,8); 7,25 (1H,d,J=1,8); 7,35 (1H,d,J=1,8); 7,46-7,56 (3H,m); 7,92-

8,00 (2H,m); 8,15 (1H,leveä s); 8,87 (1H,m); 9,89 (1H,leveä s); 10,03 (1H, leveä s).

UV (H₂O) nm: $\lambda_{\text{maks.}}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 310 (531); 227 (1043).

5 FAB-MS m/z: 1005 (M⁺+H); 1027 (M⁺+Ne); 512.

8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3-naftaleenidisulfonihiappo)tetranatriumsuola:

10 NMR (DMSO-d₆) δ : 3,84 (3H,s); 3,86 (3H,s); 6,81 (1H, d, J=1,8); 7,08 (2H,leveä s); 7,41 (1H,d, J=1,8); 7,50 (1H,d, J=7,0); 7,78 (1H,d, J=7,0); 8,02 (1H,d, J=7,0); 8,11 (2H,m); 8,53 (1H,d, J=2,02); 9,93 (1H, leveä s); 12,21 (1H,leveä s).

15 UV (H₂O) nm: $\lambda_{\text{maks.}}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 309,05 (403); 229,65, 735.

FAB-MS m/z: 1209 (M⁺+H); 1231 (M⁺+Ne); 1187 (M⁺-Ne+H); 1129; 640; 618; 614; 592.

20 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,5-naftaleenidisulfonihiappo)tetranatriumsuola:

NMR (DMSO-d₆) δ : 3,85 (6H,s); 6,83 (1H,d, J=1,8); 7,06 (1H,d, J=1,8); 7,26 (1H,d, J=1,8); 7,38 (1H,d, J=1,8); 7,50 (1H,d, J=7,8); 7,72 (1H,dd, J=1,7, J=8,9); 7,98 (1H,d, J=7,8); 8,25 (1H,leveä s); 9,19 (1H, d, J=1,7); 9,91 (1H,leveä s); 10,03 (1H,leveä s).

30 UV (H₂O) nm: $\lambda_{\text{maks.}}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 310 (431); 231 (1027).

FAB-MS m/z: 1209 (M⁺+H); 640; 618; 614; 592.

8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihiappo)tetranatriumsuola:

35 IR (KBr) cm⁻¹: 3440 (leveä); 1660; 1640; 1585; 1180; 1030.

- 5 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,84 (3H,s); 3,85 (3H,s); 6,80 (1H,d); 7,07 (2H,m); 7,41 (2H,m); 7,92 (2H,dd); 8,12 (1,12, 1H,s); 8,27 (1H,dd); 9,07 (1H,dd); 9,90 (1H,leveä s); 12,27 (1H,leveä s).
- UV (H₂O) nm: $\lambda_{\text{maks.}}$ ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$): 316 (331); 229 (478).
- FAB-MS m/z: 1209 ($M^+ + 1$); 1231 ($M^+ + 23$); 1128 ($M - 80$).
- 10 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3-naftaleenisulfonihappo)dinatriumsuola:
- IR (KBr) cm^{-1} : 3430 (leveä); 1640; 1585; 1200; 1030.
- 15 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,84 (6H,s); 6,86 (1H,d); 7,05 (1H,d); 7,24 (1H,d); 7,35 (1H,d); 7,54 (2H,m); 7,70 (1H,dd); 7,90 (2H,m); 8,15 (1H,d); 8,15 (1H,d); 8,95 (1H,leveä s); 9,94 (1H,leveä s); 10,03 (1H,leveä s).
- UV (H₂O) nm: $\lambda_{\text{maks.}}$ ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$): 304 (366); 226 (1002).
- 20 FAB-MS m/z: 1005 ($M^+ + H$); 1027 ($M^+ + 2Na$).
- 25 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1-naftaleenisulfonihappo)dinatriumsuola:
- 30 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,84 (3H,s); 3,85 (3H,s); 6,82 (1H,d, $J=1,8$); 7,06 (1H,d, $J=1,8$); 7,09 (1H,d, $J=1,8$); 7,39-7,54 (3H,m); 7,74 (1H,dd, $J=1,3$, $J=8,2$); 7,93-8,02 (2H,m); 8,13 (1H,leveä s); 8,26 (1H,dd, $J=1,5$, $J=7,3$); 9,93 (1H,leveä s); 12,20 (1H,leveä s).
- FAB-MS m/z: 1005 ($M^+ + H$); 1027 ($M^+ + Ne$).
- UV (H₂O) nm: $\lambda_{\text{maks.}}$ ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$): 312 (490); 224 (831).
- 35 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,6-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola:

- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,6-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola;
- 5 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola:
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,5-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola;
- 10 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,3-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola:
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,6-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola;
- 15 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,6-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola:
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,5-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola;
- 20 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,6-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola:
- 25 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis-(2,3,5-naftaleenitrisulfonihappo)heksanatriumsuola;
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis-
- 30 (1,4,6-naftaleenitrisulfonihappo)heksanatriumsuola;
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis-(2,4,6-naftaleenitrisulfonihappo)heksanatriumsuola;
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1-
- 35 naftaleenisulfonihappo)dinatriumsuola;

- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2-naftaleenisulfonihappo)dinatriumsuola;
- 5 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3-naftaleenisulfonihappo)dinatriumsuola;
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(4-naftaleenisulfonihappo)dinatriumsuola;
- 10 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,4,6-naftaleenitrisulfonihappo)heksanatriumsuola;
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3,6-naftaleenitrisulfonihappo)heksanatriumsuola;
- 15 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,4,6-naftaleenitrisulfonihappo)heksanatriumsuola ja
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,3,5-naftaleenitrisulfonihappo)heksanatriumsuola.
- 20

ESIMERKKI 2

- 2,2'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo)
- 25

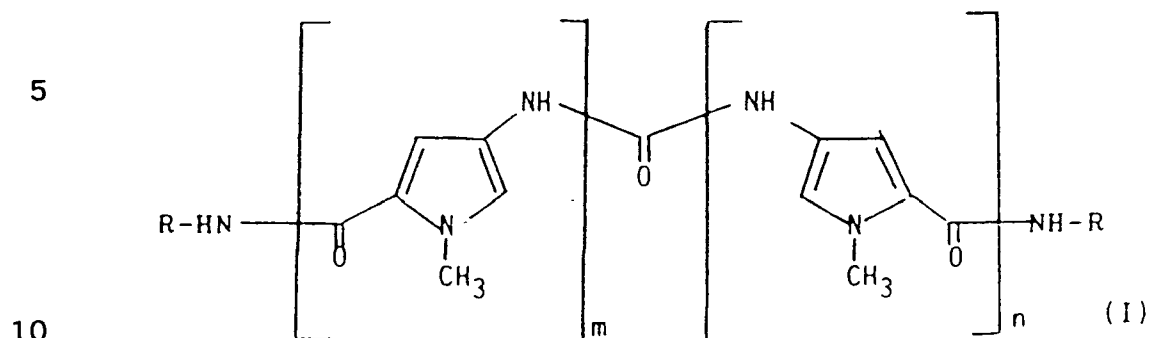
- Liuos, jossa on 2,2'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo)tetranatriumsuola (400 mg) vedessä (10 ml), kromatografoidaan *Amberlite IR-120(H)*-pylväässä (20 ml) eluointiaineena vesi. Liuos haihdutetaan kuiviin tyhjössä, saadaan 0,3 g otsikossa mainittua yhdistettä.
- 30

ESIMERKKI 3Intramuskulaarinen injektio 40 mg/ml

Injektoitava farmaseuttinen valmiste voidaan valmistaa liuottamalla 40 g 2,2'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo)tetratrium-suolaa injektioveeteeen (1000 ml) ja sulkemalla ampulleihin 1-10 ml tätä liuosta.

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteen, jonka kaava I on



jossa sekä m että n, jotka ovat samanlaiset, on kokonais-
luku 1-3 ja kumpikin ryhmistä R, jotka ovat samanlaiset,
15 on naftyyli-ryhmä, joka on substituoitu 1-3 sulfonihappo-
ryhmällä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan
käyttö lääkeaineen, jota käytetään tuumorien metastaatti-
sen leviämisen estämiseksi ja/tai hoitamiseksi, valmistami-
miseksi.

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu**
siitä, että kaavan I mukaisessa yhdisteessä m ja n kumpi-
kin on 2.

25

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu**
siitä, että yhdiste on:

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,5-naftaleenidisulfonihappo);

30

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,6-naftaleenidisulfonihappo);

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis-

35

(1,3,5-naftaleenitrisulfonihappo);

- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3,6-naftaleenitrisulfonihappo);
- 5 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3-naftaleenidisulfonihappo);
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,4-naftaleenidisulfonihappo);
- 10 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,4-naftaleenidisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3,5-naftaleenitrisulfonihappo);
- 15 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(5-naftaleenisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3-naftaleenidisulfonihappo);
- 20 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 25 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3-naftaleenisulfonihappo);
- 30 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1-naftaleenisulfonihappo);
- 2,2'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 35

- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,6-naftaleenidisulfonihappo);
- 5 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,6-naftaleenidisulfonihappo);
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 10 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,3-naftaleenidisulfonihappo);
- 15 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,6-naftaleenidisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,6-naftaleenidisulfonihappo);
- 20 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,5-naftaleenidisulfonihappo);
- 25 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,6-naftaleenidisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis-
- 30 (2,3,5-naftaleenitrisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis-
- (1,4,6-naftaleenitrisulfonihappo);
- 8,8'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis-
- 35 (2,4,6-naftaleenitrisulfonihappo);

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1-naftaleenisulfonihappo);

5 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2-naftaleenisulfonihappo);

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3-naftaleenisulfonihappo);

10 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(4-naftaleenisulfonihappo);

15 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,4,6-naftaleenitrisulfonihappo);

7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,3,6-naftaleenitrisulfonihappo);

20 7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,4,6-naftaleenitrisulfonihappo);

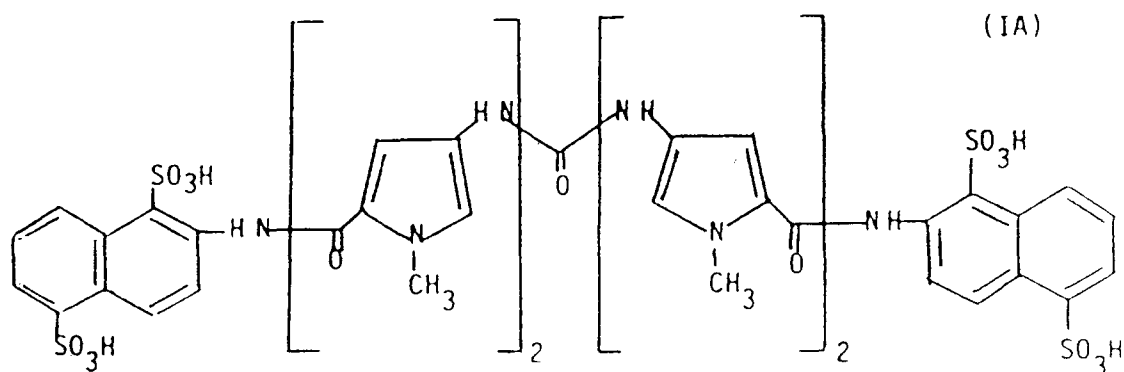
7,7'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(2,3,5-naftaleenitrisulfonihappo), tai

25 sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. 2,2'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))-bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo), jonka kaava IA on

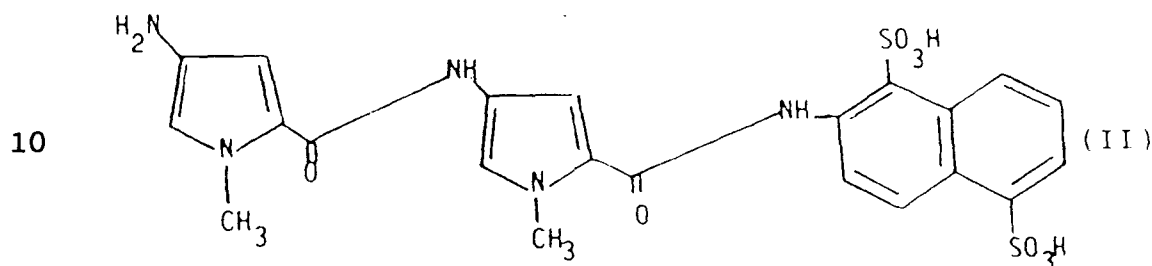
30

35

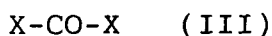


tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Menetelmä patenttivaatimuksessa 4 esitetyn kaavan IA mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdiste, jonka kaava II on



- 15 tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



- 20 jossa kumpikin X-ryhmä, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, on poistoryhmä, ja näin saadun kaavan IA mukaisen yhdisteen suola muodostetaan haluttaessa ja/tai kaavan IA mukainen vapaa yhdiste saadaan haluttaessa sen suolasta.

25

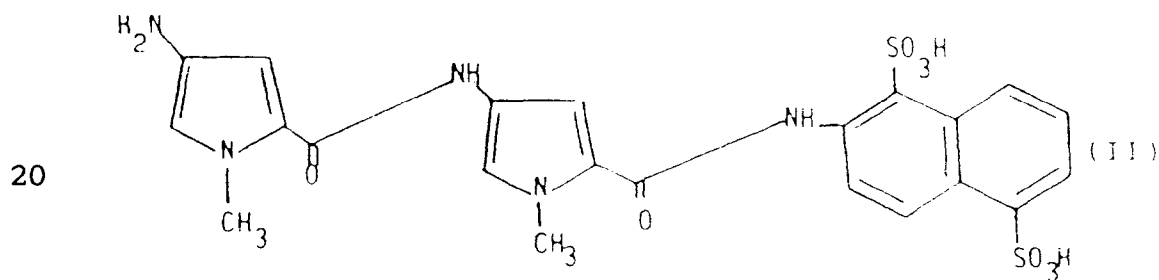
6. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen ja/tai laimennusaineen ja aktiivisena aineosana patenttivaatimuksessa 4 määritellyn kaavan IA mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.
- 30

7. Yhdiste, tunnettu siitä, että se on 2,2'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(1,5-naftaleenidisulfonihappo) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, käytettäväksi tuumorien metastaattisen leviämisen estämiseksi ja/tai hoitamiseksi.
- 35

8. Yhdiste, tunnettu siitä, että se on 2,2'-(karbonyyli-bis(imino-N-metyyli-4,2-pyrrolikarbonyyli-imino(N-metyyli-4,2-pyrroli)karbonyyli-imino))bis(3,5-naftaleenidisulfonihappo) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
5 käytettäväksi angiogeneesi-inhibiittorina.

9. Tuotteet, jotka sisältävät patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaisen antimetastaattisen aineen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja antituumorisen aineen yhdistelmävalmisteena samanaikaisesti, eri
10 aikaan tai peräkkäin tapahtuvaan käyttöön tuumorien metastastaattisen leviämisen estämiseksi ja/tai hoitamiseksi.

10. Kaavan II mukainen yhdiste
15



25 tai sen suola.