PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 988

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **107-95**

(22) Přihlášeno: **29. 03. 94**

(30) Právo přednosti:
16. 04. 93 GB 93/9307948

(40) Zveřejněno: **13. 09. 95**
(Věstník č. 9/95)

(47) Uděleno: **06. 10. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP94/00984**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/23718**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6]:
A 61 K 31/40
C 07 D 207/34

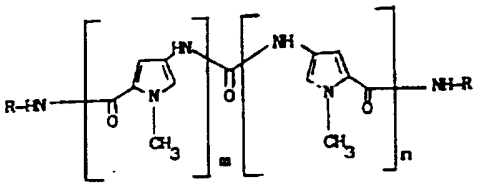
(73) Majitel patentu:
FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l., Milan, IT;

(72) Původce vynálezu:
Mongelli Nicola, Milan, IT;
Biasoli Giovanni, Gavirate, IT;
Grandi Maria, Reggio Emilia, IT;
Ciomei Marina, Torre d Isola, IT;
Geroni Maria Cristina, Milan, IT;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1/1723, Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:
Použití biologicky aktivních ureido derivátů k léčení nemocí, způsobených lentivirem

(57) Anotace:
Použití biologicky aktivních ureido derivátů obecného vzorce (I) kde každý ze symbolů m a n, které jsou stejné, představuje celé číslo 1 až 3, a každý ze symbolů R, které jsou stejné, představuje naftylskupinu, substituovanou 1 až 3 sulfoskupinami, nebo farmaceuticky použitelných solí těchto derivátů pro přípravu léčiv pro léčení infekcí, způsobených lentivirem.



(I)

CZ 282 988 B6

Použití biologicky aktivních ureido derivátů k léčení nemocí, způsobených lentivirem

Oblast techniky

Vynález se týká použití ureido derivátů substituovaných pyrrolů k léčení nemocí, způsobených lentivirem u savců.

Dosavadní stav techniky

Vývoj sloučenin, užitečných pro profylaxi a léčbu virových nemocí, se pokládá v současné době za větší problém než problém, spojený s výzkumem léčiv, účinných proti nemocem, způsobeným jinými mikroorganismy. Toto je typický případ u nemocí, způsobených lentivirem, zejména u viru, který způsobuje imunitní nedostatečnost u lidí (HIV), který, jak je známo, způsobuje syndrom imunitní nedostatečnosti (HIV). AIDS je sekundární syndrom imunitní nedostatečnosti, vznikající z HIV infekce.

Bylo zjištěno, že dva blízce příbuzné viry, HIV-1 a HIV-2 způsobují AIDS v různých geografických oblastech. HIV-1 způsobuje většinu případů AIDS na západní polokouli, v Evropě a ve střední, jižní a východní Africe, HIV-2, který se zdá být méně virulentní než HIV-1, je základním činitelem v západní Africe. V některých oblastech západní Afriky jsou rozšířeny oba organismy.

AIDS je charakterizován oportunistickými infekcemi, zhoubností, neurologickou disfunkcí a různými jinými syndromy.

V průběhu nemoci, která se může protáhnout na léta, je pacient vážně oslaben, není schopen pracovat nebo vykonávat jednoduché domácí práce.

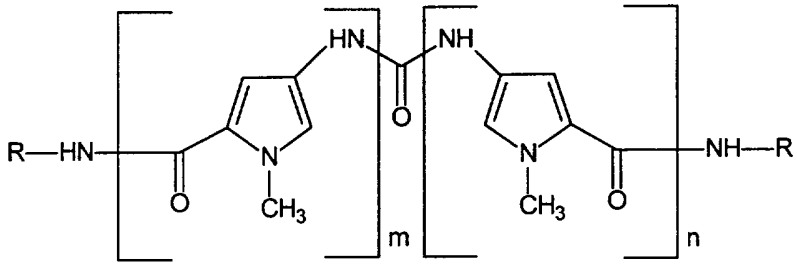
Proto existuje potřeba léčiv, které jsou aktivní vůči lentiviru, zejména proti viru lidské nedostatečnosti a/nebo které jsou schopné zlepšit symptomy nemoci, způsobené lentivirem, a tak chránit lidstvo před infekcí, způsobenou lentivirem.

WO 91/10649 popisuje ureido deriváty poly-4-amino-2-karboxyl-1-methylpyrrolu, které mají angiogenezní inhibiční aktivitu a TNF-α neutralizační aktivitu.

Sloučeniny, známé ze stavu techniky, mohou být vhodné pro léčení patologických stavů u savců, kde je růst nových krevních destiček škodlivý a o kterých je známo, že TNF-α působí škodlivě. Bylo nyní nalezeno, že sloučeniny, popsané ve WO 91/10649, jsou aktivní činidla proti lentiviru, zejména proti HIV.

Podstata vynálezu

Vynález se týká použití sloučenin obecného vzorce (I)



(I),

kde každé m a n, které jsou stejné, znamenají celé číslo 1 až 3 a každá ze skupin R, které jsou stejné, znamenají naftylskupinu, substituovanou 1 až 3 sulfoskupinami, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, k přípravě léčiv, používaných k léčení pacientů, trpících infekcí, způsobenou lentivirem. Uvedené léčivo může být použito jako antilentivirové činidlo, např. jako činidlo proti HIV. Uvedené léčivo může být také použito pro zlepšení symptomů nemocí, způsobených lentivirem, u pacientů, trpících infekcí, způsobenou lentivirem.

Vynález se také týká sloučenin výše uvedeného vzorce (I), nebo jejich farmaceuticky použitelných solí pro léčení pacientů, trpících infekcí, způsobenou lentivirem. Sloučeniny nebo soli mohou být použity jako antilentivirové činidlo, např. jako činidlo proti HIV. Sloučeniny nebo soli mohou být použity ke zlepšení symptomů nemocí, způsobených lentivirem u pacientů, trpících infekcí, způsobenou lentivirem.

Substituovaná naftylskupina je výhodně 5-, 6-, 7- nebo 8-naftylskupina, typicky 7- nebo 8-naftylskupina. Když je naftylskupina substituována třemi sulfoskupinami, nacházejí se tyto sulfoskupiny výhodně v polohách 1, 3 a 5, nebo 1, 3 a 6. Když je naftylskupina substituována dvěma sulfoskupinami, nacházejí se tyto sulfoskupiny výhodně v polohách 1 a 3, 1 a 5, 3 a 5, nebo 3 a 6. Když je tato naftylskupina substituována jednou sulfoskupinou, nachází se tato sulfoskupina výhodně v poloze 1, 3 nebo 5. Vynález zahrnuje do svého rozsahu všechny možné izomery, stereoizomery a jejich směsi a metabolity a metabolické prekurzory nebo bioprekurzory sloučenin obecného vzorce (I).

Jak bylo řečeno, vynález zahrnuje do svého rozsahu také farmaceuticky použitelné soli sloučenin obecného vzorce (I).

Příklady použitelných solí jsou buď soli s anorganickými bázemi, jako jsou hydroxid sodný, draselný, vápenatý nebo hlinitý, nebo s organickými bázemi, jako je lysin, arginin, N-methylglukamin, triethylamin, triethanolamin, dibenzylamin, methylbenzylamin, di-(2-ethylhexyl)amin, piperidin, N-ethylpiperidin, N,N-diethylaminoethylamin, N-ethylmorfolin, β-fenetylamin, N-benzyl-β-fenetylamin, N-benzyl-N,N-dimethylamin a jiné použitelné organické aminy. Výhodné jsou sodné a draselné soli.

Jak bylo uvedeno výše, vynález dále zahrnuje do svého rozsahu farmaceuticky použitelné bioprekurzory (jinak známé jako prekurzory léčiv) sloučenin obecného vzorce (I), tj. sloučeniny, které mají odlišný obecný vzorec od obecného vzorce (I) výše, ale které se po podání pacientovi přeměňují přímo nebo nepřímo in vivo na sloučeninu obecného vzorce (I).

Výhodné sloučeniny obecného vzorce (I) jsou sloučeniny, kde m a n znamenají 2 a skupiny R jsou definovány výše, a jejich farmaceuticky použitelné soli.

Příklady výhodných sloučenin jsou:

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,5-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,6-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,6-naftalentrisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,4-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,4-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(5-naftalensulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,5-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,5-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3-naftalensulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1-naftalensulfonová kyselina),

2,2'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,5-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,6-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,6-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,5-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,5-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,3-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,6-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,6-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,5-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,6-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,3,5-naftalentrisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,4,6-naftalentrisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,4,6-naftalentrisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1-naftalensulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2-naftalensulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3-naftalensulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(4-naftalensulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,4,6-naftalentrisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,6-naftalentrisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,4,6-naftalentrisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,3,5-naftalentrisulfonová kyselina)

a jejich farmaceuticky použitelné soli, zejména sodné a draselné soli.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky použitelné soli, zde nazývané jako "sloučeniny podle vynálezu" nebo "aktivní činidla", jsou účinné jako antilentivirová činidla, zejména proti viru lidské imunitní nedostatečnosti (HIV).

Například reprezentativní sloučeniny podle vynálezu jsou

hexasodná sůl 7,7'(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonové kyseliny, sloučenina B)

tetrasodná sůl 8,8'(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(3,5-naftalendisulfonové kyseliny, sloučenina C a

tetradraselná sůl 7,7'(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3-naftalendisulfonové kyseliny, sloučenina A

byly nalezeny jako aktivní v biologickém testu, popsaném v J. Natl. Cancer Inst. 81:557-586, 1989. Pacient může být léčen tak, že se mu podá účinné množství jedné ze sloučenin podle vynálezu. V tomto způsobu mohou být sloučeniny podle vynálezu použity k léčení infekcí, přičítaných lentiviru, zejména viru lidské imunitní nedostatečnosti, zvláště HIV-1 nebo HIV-2.

Sloučeniny podle vynálezu jsou zejména používány pro přípravu činidel, která mají být použita k léčbě pacienta, který je séropozitivně nemocný, stresován nebo patologický, jako důsledek infekce lentivirem, zejména HIV, nebo který trpí způsobenou nemocí, jako je např. limfadenopatní syndrom (LS), komplex souvislý s AIDS (ARC), AIDS nebo Kaposiho sarkom. Podmínky pacienta se mohou tak zlepšit.

Sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejich farmaceuticky použitelné soli se mohou podávat obvyklými cestami, např. parenterálně, např. nitrožilní injekcí nebo infuzí, nitrosvalově, podkožně, místně nebo orálně, přičemž jsou výhodné nitrožilní injekce nebo infuze. Dávka závisí na věku, hmotnosti a stavu pacienta a na cestě podání.

Vhodná dávka sloučenin obecného vzorce (I), je např. u 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino-(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonové kyseliny) nebo její farmaceuticky použitelné soli, např. hexasodné soli, pro dospělé pacienty 0,5 až 300 mg/dávku, přičemž tato dávka se podává 1 až 4x denně.

Farmaceutický přípravek podle vynálezu obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako aktivní složku v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky použitelnými excipienty a/nebo nosiči. Farmaceutické přípravky jsou obvykle připravovány následujícími běžnými způsoby a jsou podávány ve farmaceuticky vhodné formě. Např. roztoky pro nitrožilní injekce nebo infuze mohou obsahovat jako nosič např. sterilní vodu nebo výhodně mohou být ve formě sterilních vodných isotonických salinických roztoků.

Suspenze nebo roztoky pro nitrosvalové injekce mohou obsahovat společně s aktivní sloučeninou farmaceuticky použitelné nosiče, např. sterilní vodu, olivový olej, ethyloleát, glykoly, např. propylenglykol, a je-li to žádoucí, vhodné množství hydrochloridu lidokainu.

Ve formách pro topické použití, např. v krémech, lotionech nebo pastách pro použití při dermatologické léčbě, může být aktivní složka smísena s olejovitými nebo emulgačními excipienty.

Pevné formy pro orální podání, např. tablety a kapsle, mohou obsahovat společně s aktivní sloučeninou ředidla, např. laktózu, dextrózu, sacharózu, celulózu, kukuřičný škrob a bramborový škrob, lubrikanty, např. oxid křemičitý, talek, kyselinu stearovou, stearát hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyethylenglykoly, pojiva, např. škroby, arabské gumy, želatinu, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu, polyvinylpyrrolidon, činidla usnadňující rozpad, např. škrob, kyselinu alginovou, algináty, sodný glykolát škrobu, dále šumivé směsi, barviva, sladidla, smáčedla, např. lecitin, polysorbáty, laurylsulfáty a obecně netoxické a farmakologicky neaktivní substance, používané ve farmaceutických přípravcích. Uvedené farmaceutické prostředky mohou být vyrobeny známým způsobem, např. mícháním, granulováním, tabletováním, potahováním cukrem nebo povlékáním filmem.

Sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejich farmaceuticky použitelné soli se mohou používat pro léčení výše uvedených patologických podmínek odděleným nebo současným podáním přípravku, obsahujícího sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky použitelné soli, a farmaceutického přípravku, obsahujícího různá farmaceuticky aktivní činidla. Vynález se dále týká produktů, obsahujících sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky použitelnou sůl a další aktivní činidlo jako kombinovaný přípravek pro oddělené, simultánní nebo následné použití při léčení pacientů, trpících infekcí, způsobenou lentivirem, zejména infekcí způsobenou HIV. Jako další aktivní činidlo se obvykle používá léčivo, které působí na patogenezi nemocí, způsobených HIV.

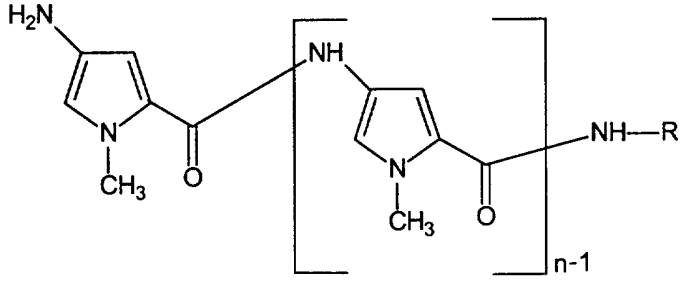
Např. sloučeniny podle vynálezu mohou být použity s různými aktivními činidly, zejména s těmi, které působí na reverzní transkriptázu, antimikrobiálními a protinádorovými činidly nebo směsmi dvou nebo více těchto činidel. Významná léčiva zahrnují nenukleosidní inhibitory reverzní transkriptázy, např. nevirapin, nukleosidní deriváty, např. zidovudin a didanosin, acyklovir, ribavirin, kyselinu askorbovou, inhibitory proteázy, cytokiny, např. IL-1, IL-2, IL-3 nebo IL-4, faktory růstu, interferony, např. alfa nebo gama-interferon, protinádorová činidla, např. doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, etoposid, fluorouracil, melphalan, cyklofosfamid, bleomycin, vinblastin a mitomycin, imunomodulační činidla, zejména imunostimulanty, gama-globulin, imunoglobulin a monoklonální protilátky, antibiotika a antimikrobiální produkty.

Typicky antimikrobiální činidla mohou zahrnovat penicilin ve spojení s aminoglykosidem (např. gentamycin, tobramycin).

Nicméně mohou však být použita některá dobře známá další činidla, např. cefalosporiny.

Dávkování těchto léčiv je závislé na stavu nemocného. Dávkovací režim musí být specifikován podle podmínek, ve kterých se pacient nachází, jeho reakcí a dalším léčením způsobem, který je obvyklý pro jakékoliv léčení a který může být měněn v závislosti na změnách podmínek.

Sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky použitelné soli se mohou připravit podle WO 91/10649, např. reakcí sloučeniny obecného vzorce (II)



(II),

kde n a R mají shora uvedený význam, nebo její soli, se sloučeninou obecného vzorce (III)

X-CO-X (III),

kde každá ze skupin X, které mohou být stejné nebo různé, znamená dobře odštěpitelnou skupinu, a je-li to žádoucí, převede se takto získaná sloučenina obecného vzorce (I) na svou sůl a/nebo je-li to žádoucí, uvolní se sloučenina obecného vzorce (I) ze své soli.

Sůl sloučeniny obecného vzorce (II) může být sůl s anorganickými bázemi, např. bázemi, uvedenými dříve pro farmaceuticky přijatelné soli podle předloženého vynálezu, přičemž výhodné jsou soli sodné a draselné.

Výhodnými příklady odštěpitelných skupin ve významu X jsou atomy halogenu, zejména chloru nebo jiné, snadněji nahraditelné skupiny, jako je imidazolylová, triazolylová, p-nitrofenoxy, trichlorfenoxy nebo trichlormethyloxyskupina. Reakce sloučeniny obecného vzorce (II) nebo její soli se sloučeninou obecného vzorce (III) je analogický způsob a může být proveden metodami, dobře známými v oboru, např. za podmínek, popsaných v organické chemii pro tento druh reakce, tj. pro syntézu derivátů močoviny.

Výhodně se, jestliže ve sloučenině vzorce III je X atom halogenu, např. atom chloru, reakce může provést při molárním poměru sloučeniny obecného vzorce (II) nebo její soli: sloučenině obecného vzorce (III) od 1:1 do 1:4. Reakce se výhodně provádí v organickém rozpouštědle, jako je dimethylsulfoxid, hexamethylfosfortriamid, dimethylacetamid nebo výhodně dimethylformamid, nebo jejich vodných směsích nebo ve směsích voda/dioxan, voda/toluen, za přítomnosti buď organické báze, jako je triethylamin nebo diisopropylethylamin, nebo anorganické báze, jako je hydrogenuhličitan sodný nebo octan sodný. Reakční teplota se pohybuje od -10 °C do 50 °C a reakční doba od 1 do 12 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce (I), připravené výše uvedeným způsobem, se čistí obvyklými metodami, jako je sloupcová chromatografie na silikagelu nebo oxidu hlinitém a/nebo rekrystalizací z organických rozpouštědel, jako jsou nižší alifatické alkoholy nebo dimethylformamid.

Převedení sloučenin obecného vzorce (I) na soli, převedení solí sloučenin obecného vzorce (I) na volné produkty a převedení sloučenin obecného vzorce (I) na farmaceuticky použitelné soli se provede metodami, známými v oboru.

Byly provedeny testy farmakologické účinnosti, tj. anti-virální aktivity, osmi sloučenin podle tohoto vynálezu. Zkoušky byly prováděny obecně zavedenou standardizovanou metodou, vyvinutou v National Cancer Institute, popsanou v J. Natl. Cancer Inst. (1989) 81, str. 577-586. Byly zkoušeny následující sloučeniny:

Sloučenina A: tetrasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3-naftalendisulfonové kyseliny,

sloučenina B: hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonové),

sloučenina C: tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino(N-methyl-4,2-pyrol)karbonylimino))bis(3,5-naftalendisulfonové kyseliny),

sloučenina D: tetrasodná sůl 2,2'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,5-naftalendisulfonové kyseliny),

sloučenina E: hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonové kyseliny),

sloučenina F: tetradraselná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino(N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))-bis-(1,3-naftalen-disulfonové kyseliny),

sloučenina G: tetradraselná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino))-bis(1,3-naftalendisulfonové) a

sloučenina H: tetrasodná sůl 4,4'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonyl-imino)(N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))-bis-(1,7-naftalen-disulfonové.

Sloučeniny A až E jsou uvedeny v předchozím popise a v patentových nárocích, sloučeniny F, G a H byly vzaty do textu dodatečně a jejich složení je v rozsahu shora uvedeného obecného vzorce I, uvedeného též v patentových nárocích.

Výsledky testu jsou shrnuty v následující tabulce:

Sloučenina	IC_{50}	EC_{50}	TI
A	>1,0 E-4	2,2 E-5	>4,6 E 0
B	1,8 E-4	2,3 E-6	7,5 E+1
C	2,9 E-4	7,5 E-6	3,9 E+1
D	1,4 E-4	2,2 E-5	7,9 E 0
E	1,0 E-4	3,8 E-5	2,6 E 0
F	3,73 E-5	1,59 E-7	2,35 E+2
G	>2,00 E-4	7,02 E-5	>2,85 E 0
H	>7,50 E-5	1,65 E-7	>4,55 E+2

IC_{50} je 50% účinná molární koncentrace,
EC_{50} je 50% inhibiční molární koncentrace a
TI je terapeutický index ($TI = IC_{50}/EC_{50}$)

Z uvedené tabulky vyplývá, že sloučeniny A až H mají anti-virální aktivitu a jsou proto užitečné jako antivirální prostředky, zejména proti HIV.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění vynálezu a nijak předložený vynález neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(3,5-naftalendisulfonové kyseliny).

K roztoku hydrochloridu dvojsodné soli 8-(amino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino) (3,5-naftalendisulfonové kyseliny) (1256 mg, 2 mmol) ve vodě (60 ml) a dioxanu (20 ml) se přidá za míchání 1N NaOH (2 ml) a octan sodný (328 mg, 4 mmol).

Reakční směs se ochladí na 5 °C v ledové lázni a poté se přidá po kapkách během 1 hodiny roztok bis(trichlormethyl)karbonátu (149 mg, 0,5 mmol) v dioxanu (15 ml). Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu směsí methylenchlorid : methanol : voda (300 : 200 : 20) jako eluantu, přičemž se získá 856 mg titulní sloučeniny.

NMR (DMSO-d_6:) 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=1,08), 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,bs), 9,19 (1H,d,J=1,7), 9,91 (1H,bs), 10,03 (1H,bs).

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 310 (431), 231 (1027)

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

Analogickým postupem mohou být získány následující sloučeniny:

tetrasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(3,5-naftalendisulfonové kyseliny),

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,bs), 8,58 (1H,d,J=1,7), 8,78 (1H,d,J=1,7), 10,05 (1H,bs), 10,94 (1H,bs).

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 321 (416), 231 (721)

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

tetrasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(3,6-naftalendisulfonové kyseliny),

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,bs), 8,23 (1H,s), 8,89 (1H,s), 10,02 (1H,bs), 10,98 (1H,bs).

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 323,4 (540), 227,7 (732)

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

hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonové kyseliny),

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,bs),

8,36 (1H,bs), 9,00 (1H,bs), 9,07 (1H,d,J=1,6),
9,82 (1H,bs), 10,20 (1H,bs).

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 320 (374), 254 (444),

hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,6-naftalentrisulfonové kyseliny),

NMR (DMSO-d_6): 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 (1H,d,J=1,8), 7,42
(1H,d,J=1,8), 7,87 (1H,d,J=1,9), 8,06
(1H,d,J=1,9), 8,12 (1H,bs), 8,33 (1H,d,J=1,9),
8,54 (1H,d,J=1,9), 9,93 (1H,bs), 12,19 (1H,bs).

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 320 (374), 254 (444),

tetradraselná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3-naftalendisulfonové kyseliny),

IČ (KBr) cm^{-1}: 3450 (b), 1650, 1580, 1530, 1190, 1030,

NMR (DMSO-d_6): δ 3,84 (3H,s), 3,87 (3H,s), 6,80 (1H,d),
7,05 (1H,d), 7,18 (1H,d), 7,33 (1H,d), 7,86
(2H,m), 8,00 (1H,d), 8,16 (1H,bs), 8,21
(1H,d), 8,95 (1H,bs), 9,86 (1H,bs), 10,21
(1H,bs).

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 316,8 (371), 248,95 (444).

F.A.B. M.J. m/z: 1273 (M^++H), 1311 (M^++K),

tetrasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(2,4-naftalendisulfonové kyseliny),

NMR (DMSO-d_6): 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), 7,38 (1H,dd,J=2,0,J=9,5), 7,92
(1H,bs), 8,10 (1H,d,J=1,7), 8,20 (1H,bs), 8,32
(1H,d,J=2,0), 8,69 (1H,d,J=9,4), 9,88 (1H,bs),
10,08 (1H,bs),

tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(2,4-naftalendisulfonové kyseliny),

NMR (DMSO-d_6): 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=1,7Hz), 7,34
(1H,d,J=1,7Hz), 7,4 - 7,6 (2H,m), 8,14
(1H,bs), 8,25 (2H.s), 8,73 (1H,dd,J=13Hz,
J=8,3Hz), 9,92 (1H,bs), 10,07 (1H,bs),

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 307 (435), 231 (932),

F.A.B. m/z: 1209, (M^-+1), 1231 (M^-+Ne), 1128 (M^+-SO_3),

hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonové kyseliny, sloučenina E

I.Č. (KBr) cm^{-1}: 3440 b, 1640, 1590, 1190, 1030,

NMR (DMSO-d_6): 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,bs), 8,57 (1H,d), 9,33 (1H,d), 9,91 (1H,bs), 12,29 (1H,bs),

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 311 (266), 233 (551),

F.A.B. M.S. m/z: 1411, M^--H, 1389, M^--Na,

dvojsodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(5-naftalensulfonové kyseliny),

NMR (DMSO-d_6): 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,bs), 8,87 (1H,m), 9,89 (1H,bs), 10,03 (1H,bs),

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 310 (531), 227 (1043),

F.A.B. M.S. m/z: 1005, (M^++H), 1027 (M^++Ne), 512,

tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(1,3-naftalendisulfonové kyseliny),

NMR (DMSO-d_6): δ 3,84 (3H,s), 3,86 (3H,s), 6,81 (1H,d,J=1,8), 7,08 (2H,bs), 7,41 (1H,d,J=1,8) 7,50 (1H,t,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,bs), 12,21 (1H,bs),

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 309,05 (403), 229,65 (735),

F.A.B. M.S. m/z: 1209, M^++H, 1231, M^++Ne, 1187, M^+-Ne+H, 1129, 640, 618, 614, 592,

tetrasodná sůl 2,2'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(1,5-naftalendisulfonové kyseliny, sloučenina D

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,bs), 8,67-8,82 (2H,dd,J=9,6), 8,99 (1H,d,J=8,8), 9,98 (1H,bs), 12,64 (1H,bs),

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 298 (522),

F.A.B. M.S. m/z: 1207, $[M^+-H]^-$, 1185, $[M^+-23]^-$, 1105 $(M-SO_3Na)^-$,

tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(1,5-naftalendisulfonové kyseliny),

I.Č. (KBr) cm^{-1}: 3440 b, 1660, 1640, 1585, 1180, 1030,

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 (1H,s), 8,27 (1H,dd), 9,07 (1H,dd), 9,90 (1H,bs), 12,27 (1H,bs),

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 316 (331), 229 (478),

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

dvojsodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(3-naftalensulfonové kyseliny),

I.Č. (KBr) cm^{-1}: 3430 b, 1640, 1585, 1200, 1030,

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), 8,95 (1H,bs), 9,94 (1H,bs), 10,03 (1H,bs),

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 304 (366), 226 (1002),

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

dvojsodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(1-naftalensulfonové kyseliny),

NMR (DMSO-d_6): δ 3,84 (3H,s), 3,85 (H,s), 6,82 (1H,d,J=1,8), 7,06 (1H,d,J=1,8), 7,09 (1H,d,J=1,8), 7,39-7,54 (3H,m), 7,74 (1H,dd,J=1,3,J=0,3,J=8,2), 7,93-8,02 (2H,m), 8,13 (1H,bs), 8,26 (1H,dd,J=1,5,J=7,3), 9,93 (1H,bs), 12,20 (1H,bs),

U.V. (H_2O) nm: λ_{max} (E_{1cm} 1%): 312 (490), 224 (831),

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

tetrasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(1,6-naftalendisulfonové kyseliny),

tetrasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(2,6-naftalendisulfonové kyseliny),

tetrasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(1,5-naftalendisulfonové kyseliny),

tetrasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(2,5-naftalendisulfonové kyseliny),

tetrasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(2,3-naftalendisulfonové kyseliny),

tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(1,6-naftalendisulfonové kyseliny),

tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(2,6-naftalendisulfonové kyseliny),

tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(2,5-naftalendisulfonové kyseliny),

tetrasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(3,6-naftalendisulfonové kyseliny),

hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,3,5-naftalentrisulfonové kyseliny),

hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,4,6-naftalentrisulfonové kyseliny),

hexasodná sůl 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,4,6-naftalentrisulfonové kyseliny),

dvojsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(1-naftalensulfonové kyseliny),

dvojsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(2-naftalensulfonové kyseliny),

dvojsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(3-naftalensulfonové kyseliny),

dvojsodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)-karbonylimino))bis(4-naftalensulfonové kyseliny),

hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,4,6-naftalentrisulfonové kyseliny),

hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(1,3,6-naftalentrisulfonové kyseliny),

hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,4,6-naftalentrisulfonové kyseliny) a

hexasodná sůl 7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(2,3,5-naftalentrisulfonové kyseliny).

Příklad 2

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,5-naftalendisulfonová kyselina)

Roztok tetrasodné soli 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))bis(3,5-naftalendisulfonové kyseliny) (400 mg) ve vodě (10 ml) se chromatografuje na sloupci Amberlitu 1R-120 (H) (20 ml) s vodou jako eluentem.

Roztok se odpaří ve vakuu a získá se 0,3 g titulní sloučeniny.

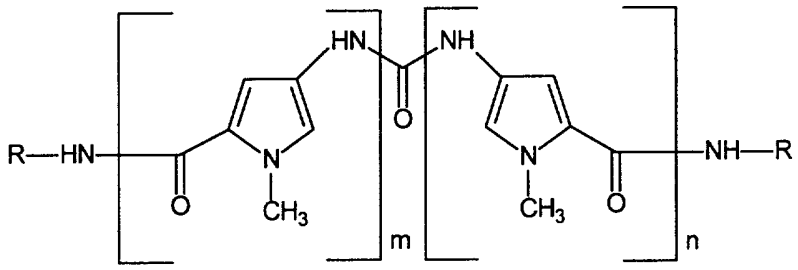
Příklad 3

Intramuskulární injekce 40 mg/l

Injekční farmaceutický přípravek může být připraven rozpuštěním 40 g tetrasodné soli 8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonylimino))-bis(3,5-naftalendisulfonové kyseliny) ve vodě pro injekce (1000 ml) a zatavením do ampulí 1 až 10 ml.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití biologicky aktivních ureido derivátů obecného vzorce (I)



(I),

kde každý ze symbolů m a n, které jsou stejné, představuje celé číslo 1 až 3, a každý ze symbolů R, které jsou stejné, představuje naftylskupinu, substituovanou 1 až 3 sulfoskupinami, nebo farmaceuticky použitelných solí těchto derivátů pro přípravu léčiv pro léčení infekcí, způsobených lentivirem.

2. Použití podle nároku 1, kde lentivirus je virus lidské imunitní nedostatečnosti.

3. Použití podle nároku 1, kde m i n znamenají 2.

4. Použití podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde sloučeninou je:

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,5-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,6-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,6-naftalentrisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,4-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,4-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,5-naftalentrisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(5-naftalensulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,5-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,5-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3-naftalensulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1-naftalensulfonová kyselina),

2,2'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,5-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,6-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,6-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,5-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,5-naftalendisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,3-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,6-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,6-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,5-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3,6-naftalendisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,3,5-naftalentrisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,4,6-naftalentrisulfonová kyselina),

8,8'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,4,6-naftalentrisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1-naftalensulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2-naftalensulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(3-naftalensulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(4-naftalensulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,4,6-naftalentrisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(1,3,6-naftalentrisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,4,6-naftalentrisulfonová kyselina),

7,7'-(karbonyl-bis(imino-N-methyl-4,2-pyrrolkarbonylimino(N-methyl-4,2-pyrrol)karbonyl-imino))bis(2,3,5-naftalentrisulfonová kyselina)

nebo její farmaceuticky použitelná sůl.

5. Použití podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde farmaceuticky použitelná sůl je sodná nebo draselná sůl.

6. Použití podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, pro zlepšení symptomů, projevující se u pacienta, který je séropozitivně nemocen, stresován nebo patologicky nemocný jako důsledek infekce lentivirem, nebo který trpí nemocí, způsobenou lentivirem.

Konec dokumentu