

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 237 A9

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00701
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
90/00644 1990. 01. 11. GB

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 207/34
A 61 K 31/40

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 5.260.329 országkódja: US
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1991. 01. 07.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Mongelli, Nicola, Milánó (IT)
Ciomei, Marina, Torre d'Isola (IT)
Biasoli, Giovanni, Gavirate (IT)
Paio, Alfredo, Cernusco sul Naviglio/Milánó (IT)
Grandi, Maria, Reggio Emilia (IT)

(73) Szabadalmas:

PHARMACIA S.P.A., Milánó (IT)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Poli (4-amino-2-karboxi-1-metil-pirrol)-vegyületek ureido-származékai**

Az átmeneti oltalom az 1–6. és 11. igénypontokra vonatkozik.

A találmány tárgyát szubsztituált pirrolvegyületek ureidszármazékai, az előállításukra szolgáló eljárás és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik. A találmány szerinti pirrolszármazékokat az (A) képletű ismert vegyület, a Distamycin A származékainak tekinthetjük. A distamycin D-val foglalkozó szakirodalomból megemlíthetjük például a Nature 203, 1064 (1964) cikkét.

A találmány az (I) általános képletű szubsztituált karboxi-pirrol-vegyületek ureidszármazékait – a képletben

m és n azonosak, és értékük 1-től 3-ig terjedő egész szám;

W jelentése oxigénatom vagy kénatom;

a B csoportok azonosak, és jelentésük

- a) egy vagy több savcsoporttal szubsztituált, telített vagy telítetlen, karbociklusos vagy kondenzált karbociklusos gyűrűből képezett csoport;
- b) a nitrogén-, oxigén- vagy kénatomok közül választott egy vagy több heteroatomot tartalmazó, egy vagy több savcsoporttal szubsztituált, telített vagy telítetlen heteromonociklusos vagy heterociklusos gyűrűből képezett csoport;
- c) egy vagy több savcsoporttal szubsztituált piranozid- vagy furanozid-csoport; vagy
- d) egy $-\text{CH}_2(\text{CHA})_n\text{CH}_2\text{A}$ általános képletű csoport, amelyben az A csoportok azonosak vagy különbözők, és jelentésük valamilyen savcsoport;

r értéke 0, 1 vagy 2 –

és azoknak gyógyászatilag elfogadható sóit bocsátja rendelkezésünkre.

Ha egy B csoportban szubsztituensként két vagy több savcsoport van jelen, miként a fenti a), b) és c) esetben mondtuk, akkor azok lehetnek azonosak vagy különbözők. A B csoport meghatározása szerint a fenti a), b), c) és d) esetben említett savcsoportok példáulként szolgálhatnak a szulfonsav-, kénsav-, szulfamid-sav-, szulfinsav, foszforsav-, foszfonsav-, foszfamid-sav- és karbonsav-csoportok, vagyis az $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{PO}_4\text{H}_2$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3\text{HN}_3$ és $-\text{CO}_2\text{H}$ képletű csoportok.

A fenti a), b) és c) esetben definiált B csoportok előnyösen 1–3 ilyen savcsoporttal vannak szubsztituálva.

Ha B jelentése a fenti a) esetben megadott gyűrűből képezett csoport, akkor jelentése előnyösen fenil- vagy naftilcsoport. Ha B jelentése a fenti b) esetben megadott gyűrűből képezett csoport, akkor jelentése előnyösen például tetrahidropiránil- vagy tetrahydrofural-csoport. Ha B jelentése a fenti c) esetben megadott cukor maradék, akkor jelentése például a glükózból vagy ribózból származtatható maradék.

Ha B jelentése a fenti d) esetben megadott általános képletű csoport, akkor r értéke előnyösen 2.

Miként már említettük, a találmány oltalmi körébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói is.

A gyógyászatilag elfogadható sók példáulként megemlítjük vagy a szervetlen bázisokkal, így a nátrium-, kálium-, kalcium- és alumínium-hidroxiddal, vagy

szerves bázisokkal, így a lizinnel, argininnel, N-metil-glükóz-aminnal, trietil-aminnal, 2,2',2''-nitro-trietanolal, dibenzil-aminnal, metil-benzil-aminnal, di(2-etil-hexil)-aminnal, piperidinnel, N-etil-piperidinnel, N,N-dietil-amino-etil-aminnal, N-etil-morfolinnal, β -fenil-etil-aminnal, N-benzil- β -fenil-aminnal, N-benzil-N,N-dimetil-aminnal és más elfogadható szerves aminnal alkotott sókat.

A találmány szerinti előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyek képletében

m és n azonosak, és értékük 2;

W jelentése oxigénatom;

a B csoportok azonosak, és jelentésük

- a' 1–3 savcsoporttal szubsztituált, telítetlen karbociklusos vagy kondenzált karbociklusos gyűrűből származó csoport;
- b' 1–3 savcsoporttal szubsztituált tetrahidropiránil- vagy tetrahydrofuralgyűrűből származtatható csoport; vagy
- c' 1–3 savcsoporttal szubsztituált glükóz-furanozil-csoport;

valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

A találmány szerinti előnyös vegyületekre példaként szolgáljanak a következők:

- 25 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3-naftalindiszulfonsav);
- 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3,5-naftalindiszulfonsav);
- 30 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,5-naftalindiszulfonsav);
- 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,4-naftalindiszulfonsav);
- 35 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,6-naftalindiszulfonsav);
- 40 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,6-naftalindiszulfonsav);
- 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3,6-naftalindiszulfonsav);
- 45 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,5-naftalindiszulfonsav);
- 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1-naftalinszulfonsav);
- 50 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3-naftalinszulfonsav);
- 55 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(5-naftalinszulfonsav);
- 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,5-naftalintriszulfonsav);
- 60

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,4,6-naftalintrisulfonsav);
 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,4,6-naftalintrisulfonsav);
 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,6-naftalintrisulfonsav);
 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,3,5-naftalintrisulfonsav);
 2,2'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2-dezoxi-D-glükóz-6-szulfát); és
 2,2'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2-dezoxi-D-glükóz-6-foszfát)
 és ezek gyógyászatilag elfogadható sói, különösen a nátrium- és a káliumsók.

A találmány szerinti vegyületeket és azok sóit előállíthatjuk olyan eljárással, amely abból áll, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében n értéke és B jelentése azonos a fentiekben megadottakkal, vagy annak valamilyen sóját reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol W jelentése azonos a fent megadottakkal; az X csoportok lehetnek azonosak vagy különbözők, és jelentésük valamilyen jó kilépőcsoport; és kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű vegyületből sót képezünk; és/vagy kívánt esetben a sóból egy szabad (I) általános képletű vegyületet nyerünk ki.

Egy (II) általános képletű vegyület sója lehet szeretlen bázisokkal alkotott só, például a találmány szerinti gyógyászatilag elfogadható sóknál a fentiekben említett sók, amelyek közül a nátrium- és káliumsók az előnyösek.

X jelentését illetően a jó kilépőcsoportok előnyös példáiként szolgálhatnak a halogénatomok, különösen a klóratom, vagy más könnyen kiszorítható csoportok, így az imidazolil-, tiazolil-, p-nitro-fenoxi- vagy triklór-fenoxi-csoportok.

Egy (II) általános képletű vegyület vagy sójának reakciója egy (III) általános képletű vegyülettel jól ismert eljárásokkal analóg folyamat, és azok szerint hajtható végre, így a szerves kémiában az ilyen fajta reakciókra, például a karbamidszármazékok szintézisé-nél leírt körülmények között. Ha a (III) általános képletű vegyületben X előnyösen halogénatomot, például klóratomot jelent, a reakció végrehajtható a (II) általános képletű vegyület vagy sója : (III) általános képletű vegyület 1:1 és 1:4 közötti molarányával. A reakciót előnyösen szerves oldószerekben, így dimetil-szulfoxidban, hexametil-fosfor-triamidban, dimetil-acetamidban vagy előnyösen N,N-dimetil-formamidban vagy ezek vízzel kevert elegyeiben vagy víz:dioxán vagy víz:toluol elegyekben vagy valamilyen szerves bázis, így trietil-amin vagy diizopropil-etil-amin, vagy valamilyen szeretlen bázis, így nátrium-hidrogén-karbonát vagy nátrium-acetát, jelenlétében hajtjuk végre.

A reakcióhőmérséklet változhat körülbelül $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és körülbelül $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ között, és a reakcióidő körülbelül 1 óra és körülbelül 12 óra között.

A fent leírt eljárások szerint előállított vegyületek szokásos módszerekkel, így szilikagél- vagy alumínium-oxid-oszlopkromatográfiával, és/vagy szerves oldószerekből, így rövid szénláncú alifás alkoholokból vagy N,N-dimetil-formamidból végzett átkristályosítással tisztíthatók.

Hasonlóképpen, egy (I) általános képletű vegyületből való sóképzést is elvégezhetünk a szakterületen ismert módszerekkel.

A (II) általános képletű vegyületek ismert eljárásokkal nyerhetők.

Így például, egy (II) általános képletű vegyületet előállíthatunk egy (IV) általános képletű vegyületnek, amelyben n értéke és B jelentése azonos a fentiekben megadottakkal, a szakterületen jól ismert redukciójával. A (IV) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy B-NH₂ általános képletű amin, ahol B jelentése azonos a fentiekben megadottakkal, reagáltatunk egy (V) általános képletű vegyülettel, amelyben n értéke és X jelentése azonos a fentiekben megadottakkal.

A B-NH₂ általános képletű aminnak az (V) általános képletű vegyülettel való reakciója is jól ismert eljárás.

Más módszer szerint, egy olyan (IV) általános képletű vegyületet, amelyben n értéke 2 vagy 3, előállíthatunk egy olyan többlépéses eljárással, amely abból áll, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet, amelynek képletében X jelentése azonos a fentiekben megadottakkal, reagáltatunk egy B-NH₂ általános képletű aminszármazékkal, amelyben B jelentése azonos a fentiekben megadottakkal. A reakció, amelyet ismert eljárásokkal hajthatunk végre, a (VII) általános képletű vegyületet szolgáltatja, amelynek képletében B jelentése azonos a fent megadottakkal.

A (VII) általános képletű vegyületet ismert eljárásokkal a (VIII) általános képletű vegyülettel redukáljuk, amelyben B jelentése azonos a fent megadottakkal, amelyet viszont egy fentiek szerint meghatározott (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; így egy a fentiekben definiált olyan (IV) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében n értéke 2. Ha olyan (IV) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, amelyben n értéke 3, akkor egy további redukciós és acilezési reakció szükséges. Az (V) általános képletű vegyületek ismert vegyületek, és előállíthatók például Heterocycles 27 (8), 1945-52 (1988) alatti cikkben leírtak szerint.

A (VI) általános képletű vegyületek és a B-NH₂ általános képletű aminszármazék ismert termékek, és ismert eljárásokkal könnyen előállíthatók.

55 Farmakológia

A találmány szerinti vegyületeket angiogenesis-inhibitoroként (érképződés-inhibitoroként) hatásosnak találtuk.

Angiogenesis-inhibitor alatt olyan ágénst értünk, amely képes új véregek képződését elnyomni. Ezért a

találmány szerinti vegyületek felhasználhatók emlősöknek, köztük az embernek, bizonyos olyan patológiás állapotok kezelésére, amelyeknél új véredek képződése káros, így krónikus gyulladásoknál, diabetikus retinopathiában, pszoriázisban, reumatoid arthritisben és daganatok növekedése esetén. Különösen a rák terápiájában alkalmazhatók a találmány szerinti vegyületek önmagukban vagy daganatellenes szerekkel, így dexorubicinnal, etoposiddal, fluorouracillal, mephalannal, cyclophosphamiddal, bleomycinnel, vinblastinnal vagy mytomicinnel együtt. A találmány szerinti vegyületek angiogenesis-inhibitor-aktivitását mutatja például az a tény, hogy Folkman módszere [Nature, 297, 307 (1982)] szerint hatásosaknak bizonyultak a chorioallantoicis-membrán tesztben.

A találmány szerinti vegyületekről azt találtuk továbbá, hogy THF (tumor nekrosis faktor)β-neutralizáló aktivitásuk van, ezért felhasználhatók embernek minden olyan betegség esetében profilaktikus és/vagy terápia alkalmazására, amelynek tudott, hogy a THFβ káros hatású. Tipikusan ilyen betegségek közé tartozik a cachexia, szeptikus sokk, a befogadó szervezetben az átültetett szövet okozta betegség (graft-versus-host disease), az AIDS, cerebrális malária, reumatoid arthritis. A találmány szerinti vegyületek TNFβ-gátló aktivitását igazolja például az a tény, hogy hatásosan gátolják az emberi TNFβ-nak kezeletlen egerek LM sejtjeire kifejtett citotoxikus aktivitását.

A találmány szerinti vegyületeket a szokásos módon alkalmazhatjuk, így parenterálisan, például intravénás injekció vagy infúzió, intramuszkuláris vagy szubkután injekció formájában, helyileg vagy szájon át adva. Az adag függ a beteg korától, testtömegétől és állapotától és az alkalmazás módjától.

Így például felnőtt embernek az alkalmas adag naponként 1-4-szeri körülbelül 0,5 mg és 300 mg között van.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény egy vagy több gyógyszeriatilag elfogadható segédanyag és/vagy hordozó mellett hatóanyagként tartalmazhat egy (I) általános képletű vegyületet. A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket általában a szokásos eljárásokkal állítjuk elő, és azokat gyógyszeriatilag alkalmas formában alkalmazzuk.

Például az intravénás injekció vagy infúzió céljaira szolgáló oldatok hordozóként tartalmazhatnak például steril vizet, vagy előnyösen lehetnek steril vizes izotóniás nátrium-klorid oldatok formájában.

Az intramuszkuláris injekciók céljaira szolgáló szuszpenziók vagy oldatok tartalmazhatnak a hatóanyag mellett valamilyen gyógyszeriatilag elfogadható hordozót, így steril vizet, olívaolajat, etil-oleátot, glikolokat, így propilén-glikolt és kívánt esetben megfelelő mennyiségű lidokain-hidrokloridot.

A helyi alkalmazás céljaira szolgáló készítményeknél, így a bőrgyógyászati kezelés céljaira szolgáló krémeknél, lemosószerkeknél vagy kenőcsökknél a hatóanyag keverve lehet oleogén vagy emulgeáló segédanyagokkal.

A szilárd perorális formák, például tabletták és kapszulák mellett tartalmazhatnak hígítószerkeket, így

laktózt, glükózt, szacharózt, cellulózt, kukoricakeményítőt és burgonyakeményítőt; síkosító anyagokat, így szilikagélt, talkumot, sztearinsavat, magnézium- vagy kalcium-sztearátot, és/vagy poli(etilén-glikolt); kötőanyagokat, így keményítőket, gumiarábikumot, zselatint, metil-cellulózt, (karboxi-metil)-cellulózt, poli(vinil-pirrolidont); a szétesést elősegítő anyagokat, így keményítőt, alginsavat, alginátokat, nátrium-keményítő-glikolátot; pezsgő elegyeket; színező anyagokat; édesítőszerkeket; nedvestűszerkeket; így lecitint, poliszorbátokat, lauril-szulfátokat; és általában a gyógyszerkészítményekben használt nemtoxikus és farmakológiailag inaktív anyagokat. Ezek a gyógyszerkészítmények ismert módon készülhetnek, például komponensek összekeverésével, granulálással, tablettázással, cukorbevonat vagy filmbevonat készítő eljárásokkal.

A találmány eljárást is biztosít, továbbá, az olyan metalógiás állapotok kezelésére, amelyeknél az új véredek növekedése káros, így a krónikus gyulladásoknál, diabetikus retinopathiában, pszoriázisban, reumatoid arthritisben és tumorok esetén emlősöknek, köztük az embernek, az ilyen kezelés szükségessége esetében, amely kezelés abból áll, hogy az illető emlősnek egy találmány szerinti készítményt alkalmazzunk.

A találmány tárgyát képezik még az olyan termékek is, amelyek tartalmaznak egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak egy gyógyszeriatilag elfogadható sóját és egy másik hatóanyag biológiai hatóanyag mennyiségét kombinált készítményként, olyan betegségek kezelésében egyidejű, különálló vagy egymás utáni alkalmazásra, amelyeknél a TNFβ káros szerepet játszik. A „kombinált” kezelési mód alatt egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszeriatilag elfogadható sója terápiásan ható mennyiségét tartalmazó készítménynek és egy ettől eltérő gyógyszeriatilag hatóanyag terápiásan ható mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítménynek mind különálló, mind lényegileg egyidejű alkalmazását értjük.

A hatóanyagok típusa, amelyeket egy találmány szerinti vegyülettel készítménnyé formázhatunk, vagy más módszer szerint, kombinált kezelési módban alkalmazhatunk, a gyógyítandó betegségtől függ; az ilyen anyagok lehetnek például a következők: gamma globulin, immunglobulin, monoklonális antitest-termékek, antibiotikumok és más antimikrobális termékek. Az antimikrobális ágensek között tipikusan szerepelhet egy penicillinféleség valamilyen aminoglikoziddal (például gentamicinnel vagy tobramininnel) együtt. Azonban egyes jól ismert további ágensek, így cefalosporinok is alkalmazhatók.

Az alábbi példák szemléltetik a találmányt, de semmiképpen nem korlátozzák annak oltalmi körét.

1. példa

8,8'-[Karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,5-naftalinszulfonsav)-tetranátriumsó
20 ml vízben oldott 0,6 g ($1,02 \times 10^{-3}$ mol) 8-[(amino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-

karbonil-imino)]-(1,5-naftalin-diszulfonsav)-dinátrium-só-hidrokloridhoz keverés közben 0,328 g (4 mmol) nátrium-acetátot adunk. Az oldatot sózott jeges vizes fürdőben 0 °C-ra hűtjük, majd 1 ml toluolban oldott körülbelül 4 ekvivalens foszfént csöpögtetünk hozzá, a reakcióelegyet 0 °C-on 1 órán keresztül keverjük.

Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot metanolban oldjuk és szűrjük. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot szilikagéloszlopon, metilén-diklorid:metanol (60:40) elegyből álló eluenssel kromatografáljuk. Így 0,16 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Az infravörös spektrum adatai (kálium-bromid pasztillában): 3440b, 1660, 1640, 1585, 1180 és 1030 cm⁻¹.

Az ¹H-NMR-spektrum adatai (DMSO-d₆): 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).

Az F.A.B.-M.S. (gyorsatom bombázásos tömegspektrum) adatai: m/z = 1209; M⁺ +1; 1231, M⁺ +23; 1128, M-80.

Az ultraibolya spektrum adatai (vízben: λ max (E_{1cm}^{1%}): 316 (331), 229 (478) nm-nél.

Hasonló eljárással előállíthatjuk a következő vegyületeket:

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3-naftalindiszulfonsav)-dinátriumsó.

Az infravörös spektrum adatai (kálium-bromid pasztillában): 3430 b, 1640, 1585, 1200, 1030 cm⁻¹.

Az ¹H-NMR-spektrum adatai (DMSO-d₆): 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, bs); 9,94 (1H, bs); 10,03 (1H, bs).

Az F.A.B.-M.S. adatai: m/z = 1005, M⁺ +H; 1027, M⁺ + Na.

Az ultraibolya spektrum adatai (vízben: λ max (E_{1cm}^{1%}): 304 (366), 226 (1002).

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1-naftalinszulfonsav)-dinátriumsó;

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(5-naftalinszulfonsav)-dinátriumsó;

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3-naftalindiszulfonsav)-tetranátriumsó;

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3,5-naftalindiszulfonsav)-tetranátriumsó;

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,5-naftalindiszulfonsav)-tetranátriumsó;

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,4-naftalindiszulfonsav)-tetranátriumsó;

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,6-naftalindiszulfonsav)-tetranátriumsó;

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-

imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,6-naftalindiszulfonsav)-tetranátriumsó;

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3,6-naftalindiszulfonsav)-tetranátriumsó.

2. példa

8,8'-[Karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,5-naftalintrisulfonsav)-hexanátriumsó.

60 ml víz és 15 ml dioxán elegyében oldott 2,19 g (3 mmol) 8-[(amino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-(1,3,5-naftalintrisulfonsav)-trinátriumsó-hidrokloridhoz keverés közben 0,984 g (12 mmol) nátrium-acetátot adunk. Az oldatot jeges-vizes fürdőben lehűtjük 8 °C-ra, majd 1 óra alatt 9 ml dioxánnal hígított, 3 ml toluolos 20%-os foszgénoldatot (körülbelül 6 mmol) csepegtetünk hozzá.

A reakcióelegyet körülbelül 8 °C-on 2 órán keresztül keverjük.

Ezután az oldószereket vákuumban lepároljuk, és a maradékot oldjuk metanolban.

A sók leszűrése után a szűrletet bepároljuk, és a maradékot szilikagéloszlopon, metilén-diklorid:metanol:víz (60:40:4) elegyből álló eluenssel kromatografáljuk. Így 0,82 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Az infravörös spektrum adatai (kálium-bromid pasztillában): elnyelési sávok 3440 b, 1640, 1590, 1190, 1030 cm⁻¹-nél.

Az ¹H-NMR-spektrum adatai (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, bs); 8,57 (1H, d); 9,33 (1H, d); 9,91 (1H, bs); 12,29 (1H, bs).

Az F.A.B.-M.S. adatai: m/z = 1411, M⁻ -H; 1389, M⁻ -Na.

Az ultraibolya spektrum adatai (vízben): λ max (E_{1cm}^{1%}): 311 (266), 233 (551).

Hasonló eljárással nyerjük a következő vegyületeket:

8,8'-[(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,4,6-naftalintrisulfonsav)-hexanátriumsó;

8,8'-[(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,4,6-naftalintrisulfonsav)-hexanátriumsó;

8,8'-[(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,6-naftalintrisulfonsav)-hexanátriumsó;

8,8'-[(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,3,5-naftalintrisulfonsav)-hexanátriumsó.

3. példa

8-[Amino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-(1,3,5-naftalintrisulfonsav)-trinátriumsó.

2,17 g (3 mmol) 8-[(nitro-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-(1,3,5-naftalintrisulfonsav)-trinátriumsót oldunk 120 ml víz és 3 ml 1 M sósavoldat elegyében, és 900 mg szénre

lecsapott 10% palládiumkatalizátor jelenlétében 50×6,915 kPa (50 psi) nyomású hidrogéngázzal 3 órán keresztül redukáljuk.

A katalizátort ezután leszűrjük, és a kapott oldatot vákuumban szárazra pároljuk. Így 2,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Az infravörös spektrum adatai (kálium-bromid pasztillában): 3440 b, 1640, 1520, 1190 és 1030 cm^{-1} .

Az $^1\text{H-NMR}$ -spektrum adatai (DMSO- d_6): δ : 3,85 (3H, s); 3,90 (3H, s); 7,1 (3H, m); 7,4 (1H, d); 7,95 (2H, m); 8,60 (1H, d); 9,35 (1H, d); 10,1 (4H, bs); 12,3 (1H, bs).

4. példa

8-[(Nitro-*N*-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-(1,3,5-naftalintriszulfonsav)-trinátriumsó.

45 ml víz és 1 ml M nátrium-hidroxid oldat elegyében oldott 1,824 g (3 mmol) 8-amino-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(1,3,5-naftalintriszulfonsav)-trinátriumsó-hidrokloridhoz keverés közben 0,492 g (6 mmol) nátrium-acetátot adunk.

Az oldatot jeges-vizes fürdőben 5 °C-ra hűtjük, és 1 óra alatt 30 ml dioxánban oldott 0,567 g (3 mmol) 4-nitro-*N*-metil-2-pirrol-karbonil-kloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül 5 °C-on keverjük, majd 1 M sósavoldat hozzáadásával 4 pH-re savanyítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékhoz 300 ml etil-acetátot adunk, azzal 1 órán át keverjük és szűrjük. Így 2,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Az infravörös spektrum adatai (kálium-bromid pasztillában): 3440 b, 1650, 1520, 1305, 1195 és 1030 cm^{-1} .

Az $^1\text{H-NMR}$ -spektrum adatai (DMSO- d_6 ; 80 MHz): δ : 3,89 (3H, s); 3,99 (3H, s); 7,18 (1H, d); 7,46 (1H, d); 7,70 (1H, d); 8,02 (2H, m); 8,2 (1H, d); 8,63 (1H, d); 9,41 (1H, d); 10,45 (1H, bs); 12,42 (1H, bs).

5. példa

8-Amino-(*N*-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(1,3,5-naftalintriszulfonsav)-trinátriumsó-hidroklorid.

1,803 g (3 mmol) 8-nitro-(*N*-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(1,3,5-naftalintriszulfonsav)-trinátriumsó 120 ml víz és 3 ml 1 M sósavoldat elegyével készített oldatát 800 g szénre lecsapott 10% palládiumkatalizátor jelenlétében 50×6,915 kPa (50 psi) nyomású hidrogéngázzal 4 órán keresztül redukáljuk.

A katalizátort kiszűrjük, és a kapott oldatot vákuumban szárazra pároljuk. Így 1,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Az infravörös spektrum adatai (kálium-bromid pasztillában): 3440 b, 1640, 1520, 1190 és 1030 cm^{-1} .

Az $^1\text{H-NMR}$ -spektrum adatai (DMSO- d_6): δ : 3,9 (3H, s); 7,11 (1H, d); 7,29 (1H, d); 8,04 (2H, m); 8,6 (1H, d); 9,88 (1H, d); 10,04 (3H, bs); 12,39 (1H, bs).

6. példa

8-Nitro-(*N*-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(1,3,5-naftalintriszulfonsav)-trinátriumsó.

45 ml vízben oldott 1,347 g (3 mmol) 8-amino-

1,3,5-naftalintriszulfonsav-trinátriumsóhoz keverés közben 0,492 g (6mM) nátrium-acetátot adunk. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 5 °C-ra hűtjük, majd 1 óra alatt 45 ml dioxánban oldott 0,943 g (5 mmol) 4-nitro-*N*-metil-2-pirrol-karbonil-kloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 5 °C-on 3 órán át keverjük, majd 1 M sósavoldat hozzáadásával 4 pH-ra savanyítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk.

A maradékhoz 300 ml etil-acetátot adunk, azzal 10 órán keresztül keverjük és szűrjük. Így 1,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Az infravörös spektrum adatai (kálium-bromid pasztillában): 3440 b, 1650, 1530, 1305, 1200 és 1030 cm^{-1} .

15 Az $^1\text{H-NMR}$ -spektrum adatai (DMSO- d_6): δ : 3,96 (3H, s); 7,84 (1H, d); 8,06 (2H, s); 8,15 (1H, d); 8,63 (1H, d); 9,4 (1H, d); 12,55 (1H, bs).

7. példa

7,7'-[Karbonil-bisz(imino-*N*-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3-naftalindiszulfonsav)-tetrakáliumsó.

160 mg (0,24 mmol) 7-amino-(*N*-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(1,3-naftalindiszulfonsav)-dikáliumsó-hidroklorid 15 ml víz és 10 ml dioxán elegyével készített oldatához keverés közben 50 mg (0,51 mmol) kálium-acetátot adunk. Foszgén 0,5 ml 20%-os, toluolos oldatát (különben 1 mmol) 2 ml dioxánnal hígítjuk, és ezt szobahőmérsékleten, fél óra alatt a reakcióelegyhez csepegtetjük. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük.

Ezután az oldószereket vákuumban lepároljuk, és a maradékot szilikagél-oszlopon, metilén-diklorid:metanol:víz (40:60:6) elegyből álló eluenssel kromatografáljuk. Így 90 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Az infravörös spektrum adatai (kálium-bromid pasztillában): 3450 (b), 1650, 1580, 1530, 1190 és 1030 cm^{-1} .

Az $^1\text{H-NMR}$ -spektrum adatai (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).

Az ultraibolya spektrum adatai (vízben): λ_{max} ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 316,8 (371); 248,95 (444) nm-nél.

Az F.A.B.-M.S. adatai: m/z = 1273 (M^+ +H); 1311 (M^+ +K).

50 Hasonló eljárással állíthatjuk elő a következő vegyületeket:

7,7'-[karbonil-bisz(imino-*N*-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1-naftalinszulfonsav)-dinátriumsó;

55 7,7'-[karbonil-bisz(imino-*N*-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2-naftalinszulfonsav)-dinátriumsó;

7,7'-[karbonil-bisz(imino-*N*-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3-naftalinszulfonsav)-dinátriumsó;

7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(4-naftalinszulfonsav)-dinátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,3-naftalindiszulfonsav)-tetranátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,4-naftalindiszulfonsav)-tetranátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,5-naftalindiszulfonsav)-tetranátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,5-naftalindiszulfonsav)-tetranátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3,5-naftalindiszulfonsav);
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,6-naftalindiszulfonsav)-tetranátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,6-naftalindiszulfonsav)-tetranátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3,6-naftalindiszulfonsav)-tetranátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,5-naftalintriszulfonsav)-hexanátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,4,6-naftalintriszulfonsav)-hexanátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,6-naftalintriszulfonsav)-hexanátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,4,6-naftalintriszulfonsav)-hexanátriúmsó;
 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,3,5-naftalintriszulfonsav)-hexanátriúmsó;
 2,2'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2-dezoxi-D-glükóz-6-szulfát)-dinátriúmsó;
 2,2'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2-dezoxi-D-glükóz-6-foszfát)-dinátriúmsó;
 5,5'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(8-kinolinszulfonsav)-dinátriúmsó;
 5,5'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(6-kinolinszulfonsav)-dinátriúmsó;
 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(5,7-kinolindiszulfonsav)-tetranátriúmsó;
 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(6,8-kinolindiszulfonsav)-tetranátriúmsó.

8. példa

8,8'-[Karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,5-naftalintriszulfonsav).

- 5 10 ml vízben oldott 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,5-naftalintriszulfonsav)-hexanátriúmsót 20 ml Amberlite IR-120 (H) gyantával töltött oszlopon víz eluenssel kromatografálunk.
- 10 Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. Így 0,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

9. példa

40 mg/ml hatóanyagot tartalmazó intramuszkuláris injekció.

- 15 Injektálható gyógyszerkészítményt úgy állíthatunk elő, hogy 1000 ml injekciós célra szolgáló vízben oldunk 40 g 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,5-naftalintriszulfonsav)-hexanátriúmsót, és az oldatot 1-10 ml-es ampullákba töltve azokat lezárjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 25 1. Egy (I) általános képletű vegyület – a képletben m és n azonosak, és értékük 1-től 3-ig terjedő egész szám; W jelentése oxigénatom vagy kénatom;
 a B csoportok azonosak, és jelentésük –
- 30 $\text{CH}_2(\text{CHA})_m\text{CH}_2\text{A}$ általános képletű csoport, amelyek képletében
 Az A csoportok jelentése a szulfonsav-, kénsav-, szulfamid-, szulfinsav-, foszforsav-, foszfonsav-, foszfamid-, és karbonsav-csoportok közül egy-mástól függetlenül választott savcsoport;
 r értéke 0, 1 vagy 2 –
 és gyógyszerészetileg elfogadható sói.
2. A következő csoportból választott valamelyik vegyület:
- 40 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3-naftalindiszulfonsav);
 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3,5-naftalindiszulfonsav);
 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,5-naftalindiszulfonsav);
 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,4-naftalindiszulfonsav);
 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,6-naftalindiszulfonsav);
 55 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,6-naftalindiszulfonsav);
 8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3,6-naftalindiszulfonsav);

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,5-naftalindiszulfonsav);

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1-naftalinszulfonsav);

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(3-naftalinszulfonsav);

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(5-naftalinszulfonsav);

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,5-naftalintrisulfonsav);

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,4,6-naftalintrisulfonsav);

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,4,6-naftalintrisulfonsav);

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3,6-naftalintrisulfonsav);

8,8'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2,3,5-naftalintrisulfonsav);

2,2'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2-dezoxi-D-glükóz-6-szulfát); és

2,2'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(2-dezoxi-D-glükóz-6-foszfát),

és ezek gyógyászatiilag elfogadható sói.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek bármelyikének gyógyszerészetileg elfogadható sója, *azzal jellemezve*, hogy az említett só nátrium- vagy káliumsó.

4. Egy (I) általános képletű vegyület – a képletben m és n azonosak, és értékük 1-től 3-ig terjedő egész szám;

W jelentése oxigénatom vagy kénatom;

a B csoportok azonosak, és jelentésük a szulfonsav-,

kénsav-, szulfamidsav-, szulfinsav-, foszforsav-, foszfonsav-, foszfamidsav- és karbonsav-csoportok közül egymástól függetlenül választott 1–3 savcsoporttal szubsztituált fenil-, naftilcsoport, tetrahidropiránil-gyűrű, tetrahidrofuranil-gyűrű, kinolingyűrű, piranozil-cukormaradék, furanozil-cukormaradék; és r értéke 0, 1 vagy 2 –

és gyógyászatiilag elfogadható sói.

5. Egy 4. igénypont szerinti vegyület, *azzal jellemezve*, hogy az említett vegyület a 7,7'-[karbonil-bisz(imino-N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)-(N-metil-4,2-pirrol-karbonil-imino)]-bisz(1,3-naftalindiszulfonsav)-tetrakáliumsó.

6. Egy 1. vagy 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, *azzal jellemezve*, hogy minden egyes savcsoport a szulfonsav-, kénsav-, szulfamidsav-, szulfinsav-, foszforsav-, foszfonsav-, foszfamidsav- és karbonsavcsoportok közül egymástól függetlenül választott.

7. Eljárás az angiogenesis meggátlására, *azzal jellemezve*, hogy egy arra szoruló betegnek egy 1. igénypont szerinti vegyület gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk.

8. Eljárás az angiogenesis meggátlására, *azzal jellemezve*, hogy egy arra szoruló betegnek egy 4. igénypont szerinti vegyület gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk.

9. Eljárás az olyan betegségek kezelésére, amelyekben a TNF β káros szerepet játszik, *azzal jellemezve*, hogy az említett betegségben szenvedő egyénnél egy 1. vagy 4. igénypont szerinti vegyület gyógyászatiilag hatásos mennyiségét alkalmazzuk.

10. Eljárás a TNF β -aktivitás semlegesítésére, *azzal jellemezve*, hogy a cachexiában, septicus sokkban, az átültetett szövetnek a befogadó szervezetben kiváltott betegségében (graft-versus-host disease), cerebrális maláriában vagy reumatoid arthritisben szenvedő betegnél egy 1. vagy 4. igénypont szerinti vegyület gyógyászatiilag hatásos mennyiségét alkalmazzuk.

11. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. vagy 4. igénypont szerinti vegyület gyógyászatiilag hatásos mennyiségét és egy gyógyászatiilag elfogadható hordozót vagy hígítót tartalmaz.



