

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 970446 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **970446**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07K 5/06

C07K 5/08

A61K 38/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.06.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.02.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.03.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **06.06.1996 PCT/US1996/009648**
Internationell ansökan - International
application

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

07.06.1995 US 485021

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Chiron Corporation, 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Rosenberg, Steve, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Spear, Kerry L., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Martin, Eric J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Ruska & Co Oy, Runeberginkatu 5, 00100 Helsinki

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

Urokinaasireseptorin ligandeja

Ligander för urokinasreceptorer

Urokinaasireseptorin ligandeja

Keksinnön ala

- 5 Tämä keksintö koskee urokinaasiplasminogeenia aktivoivan reseptorin ligandeja sekä menetelmiä näiden käyttämiseksi ja valmistamiseksi.

Keksinnön tausta

- Urokinaasityypin plasminogeenin aktivaattori (uPA) on monijaksoinen ("*multidomain*")
 10 seriiniproteaasi, jossa on katalyyttinen "B-ketju" (aminohapot 144-411) sekä aminotermiinalinen fragmentti ("ATF", aminohapot 1-143), joka käsittää kasvutekijän kaltaisen jakson (4-43) sekä lenkkimäisen jakson ("*kringle*"; aminohapot 47-135). Tämän uPA:n lenkkimäinen jakso sitoo ilmeisesti havaintojen perusteella hepariinia, mutta ei fibriniä, lyysiiniä tai aminoheksaanikarboksyylihappoa. Kasvuhormonin kaltainen jakso on rakenteeltaan osittain saman kaltainen
 15 epidermaalisen kasvutekijän (EGF) kanssa, joten siihen viitataan myös "EGF:n kaltaisena" jaksona. Yksiketjuinen pro-uPA aktivoituu plasmiinin tai muiden proteaasien vaikutuksesta, katkaisten ketjun aktiiviseksi kaksiketjuiseksi muodoksi, joka pysyy yhteen liittyneenä disulfidisidoksen avulla.

- uPA sitoutuu spesifiseen solun pinnalla olevaan reseptoriinsa (uPAR). Sitoutumisen aikaan saava
 20 vuorovaikutus on ilmeisesti EGF:n kaltaisen jakson välittämä (S.A. Rabbani et al., *J. Biol. Chem.* (1992) 267: 14151-56.) Kun pro-uPA ja plasminogeeni ovat reseptoriin sitoutuneina, pro-uPA:n katkeaminen aktiivikseksi uPA:ksi nopeutuu. Näin ollen, plasmiini aktivoi pro-uPA:a, joka puolestaan aktivoi lisää plasmiinia katkaisemalla plasminogeenia. Tämä positiivinen takaisinkytkentäsykli rajoittuu ilmeisesti reseptorissa tapahtuvaan proteolyysiin solun pinnalla, koska plasmassa on suuri
 25 ylimäärä proteaasin inhibiittoreita, esimerkiksi α_2 antiplasmiinia, ja PAI-1:tä.

- Plasmiini voi aktivoida tai hajottaa solun ulkopuolisia proteiineja, kuten esimerkiksi fibrinogeenia, fibronestiinia, ja tsymogeeneja, erityisesti matriisissa olevissa metalloproteinaaseissa. Näin plasminogeenin aktivaattorit voivat säädellä solun ulkopuolista proteolyysiä, fibrinihiyhtymien
 30 hajoamista, kudoksen uudelleen kasvua, kehitykseen liittyvää solujen kulkeutumista, tulehdusta ja metastaasia. Tämän vuoksi, on mielenkiinto uPA:n inhibiittorien ja uPA-reseptorien antagonistien kehittämistä kohtaan erittäin suurta. E. Appella et al., *J. Biol. Chem.* (1987) 267: 4437-40, totesivat, että reseptorin sitoutumisaktiivisuus on lokalisoitunut EGF:n kaltaiseen jaksoon ja että aminohappotähteet 12-32 ovat ilmeisen kriittisiä sitoutumisen kannalta. Kriittinen jakso (uPA₁₂₋₃₂) sitoi
 35 yksinään uPAR:ia affiniteetin ollessa 40 nM (noin 100 kertaa pienempi kuin kokonaisella ATF:llä).

- Viime aikoina suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet, että ihmisen syöpäsolujen kantojen leviäminen *in vitro* korreloi pinnalle sitoutuneen urokinaasin kanssa ja että urokinaasin itsensä tuotanto on riippumaton prognostinen indikaattori rintasyövälle ihmisessä (W. Schlechte et al., Cancer Comm. (1990) 2:173-79, H. Kobayashi et al., Br. J. Cancer. (1993) 67:537-44, J.A. Foekens et al., Cancer Res. (1992) 52:6101-05). Samoin on osoitettu sekä rintasyövän että paksunsuolen syövän yhteydessä, että urokinaasia usein valmistuu peruskudoksen soluissa (fibroplasteissa ja makrofageissa), kun taas urokinaasin reseptoreja löytyy syöpäsoluista (C. Pyke et al., Cancer Res. (1993) 53:1911-15, C. Pyke et al., Am. J. Path. (1991) 138:1059-67). UPAR on riippumattomasti identifioitu monosyyttien aktivaation antigeeniksi Mo3, jonka ekspressio indusoituu näissä tulehdussoluissa aktivoitumisen tapahtuessa (H.Y. Min et al., J. Immunol. (1992) 148:3636-42), sekä ihmisen T-lymfosyyttien aktivoitumisen antigeeni (A. Nykjær et al., J. Immunol. (1994) 152:505-16). On kehitetty hiirikanta, jossa urokinaasiplasminogeenin aktivaattori on "poistettu" (eli jossa uPA:n geeni on inaktivoitu tai poistettu kokonaan kautta koko kehon), ja näiden hiirien makrofagit ovat vajaatoimintaisia solun ulkopuolisen matriisiin degradaatiossa *in vitro* (P. Carmeliet et al., Fibrinolysis (1993) 7 Suppl. 1:27-28). Lisäksi nämä hiiret ilmentävät suuresti vähentynyttä sileän lihaskudoksen migraatiota/proliferaatiota arteriaalisen haavan muodostumisen jälkeen, mikä viittaa uPA/uPAR:n mahdolliseen osuuteen angioplastian jälkeisessä restenoosissa.
- Urokinaasin ja sen reseptorien induktio sellaisten agenssien vaikutuksesta, joiden tiedetään olevan angiogeenisiä *in vivo*, kuten esimerkiksi bFGF, vEGF ja TNF α , viittaa siihen, että solun pinnalla olevalla urokinaasilla on jokin rooli angiogeenisissä (P. Mignatti et al., J. Cell Biol. (1991) 113:1193-202, L.E. Odekon et al., J. Cell Physiol. (1992) 150:258-63, M.J. Niedbala et al., Blood (1992) 79:678-87). Vaikka monet faktorit saattavat olla angiogeenisiä patologisissa tautitiloissa, solun ulkopuolisen matriisin degradaatio kapillaaristen endoteelisolujen vaikutuksesta ja matriisiin sitoutuneiden proangiogeenisten tekijöiden vapautuminen solun pinnan plasmiinin vaikutuksesta on todennäköinen yhteinen vaihe näissä prosesseissa (D. Weinstat-Saslo et al., FASEB J. (1994) 8:401-07). Tätä tukee edelleen se havainto, että useat tunnetut anti-angiogeeniset aineet vähentävät uPA:n ekspressiota (S. Takano et al., Cancer Res. (1994) 54:2654-60). *In vivo* suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet, että urokinaasin reseptoriin sitoutumisen estäminen urokinaasin vasta-aineiden tai sitoutumisesta kilpailevien inaktiivisten urokinaasimutanttien vaikutuksesta vähentää dramaattisesti tai eliminoi ihmisen eturauhassyöpäsolujen metastaatista potentiaalin karvattomissa hiirissä (C.W. Crowley et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90:5021-25, L. Ossowski et al., Cell (1983) 35:611-19, L. Ossowski, J. Cell Biol. (1988) 107:2437-45). Hiljattain on on myös osoitettu sekä *in*

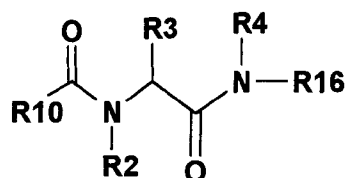
vitro että synteettisissä *in vivo* malleissa, että proteiini uPAR-antagonistit ovat antiangiogeenisiä (Min et al., Cancer Res. (1996) 56:2428).

Vaikka uPAR:n primaarinen rooli on fokusoida uPA:sta riippuva plasminogeenin aktivaatio solun pinnalle, sillä on muitakin funktioita. Esimerkiksi, uPAR liittyy myös solujen adheesioon, missä se toimii uPA:sta riippuvana vitronestiinin reseptorina (Wei et al., J. Biol. Chem. (1994) 269:32380-88). Vieläkin uudempien tulosten mukaan on osoitettu, että uPAR vuorovaikuttaa integriniin kanssa ja liittyy todennäköisesti myös solujen muodon muutoksiin ja solujen migraatioon (Kindzelskii et al., J. Immunol. (1996) 156:297).

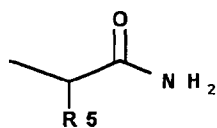
Tähän mennessä on kuvattu vain kaksi pientä molekyyliä, jotka inhiboivat uPA:uPAR-vuorovaikutusta (suramiini: N. Behrendt et al., J. Biol. Chem. (1993) 268:5985-89, ja 8-anilino-naftaleenisulfonihappo: M. Ploug et al., Biochemistry (1994) 33:8991-97). Valitettavasti nämä yhdisteet ovat tehokkaita vain mikromolaarisina pitoisuuksina.

Keksinnön lyhyt selostus

Olemme löytäneet yhdisteitä, jotka sitoutuvat vahvasti uPAR:iin ja kykenevät inhiboimaan uPA:uPAR-vuorovaikutusta ja näin ovat käyttökelpoisia hoidettaessa häiriötiloja tai tauteja, joissa uPA ja/tai uPAR ovat välittäjinä. Näille yhdisteille on yhteistä se, että niillä on seuraava yleinen rakenne:

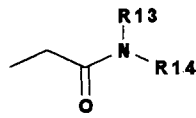


missä R_{10} on tai suojaava (pääte)ryhmä, missä X on NR_{12} , $CR_{12}R_{15}$, O, S, SR_{12} tai $SR_{12}R_{15}$, R_1 , R_9 , R_{11} , R_{12} ja R_{15} ovat kukin erikseen H, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli, aryyli, aralkyyli, aryylialkenyyli, aryylialkynyyli, aryyliisokloalkyyli, substituoimaton tai substituoitu jollain seuraavista ryhmistä: 1-3-halo, OH, NH_2 , alempi alkyyli, halogenoitu alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi alkyyliamino, alempi alkyyliitio, CN tai NO_2 ; R_{16} on

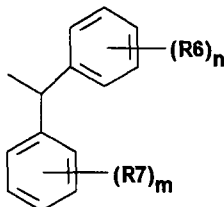


, H, alempi alkyyli, sykloalkyyli tai alempi alkenyyli, R_2 on aryyli tai aralkyyli, substituoitu tai substituoimaton jollain seuraavista ryhmistä: 1-3-halo, OH, NH_2 , CN, NO_2 , alempi

alkyyli, halogenoitu alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi alkyyliamino, alempi alkyylitio, tai sykloalkyyli, R_3 ja R_5 ovat kumpikin erikseen H tai alempi alkyyli, R_4 on



missä R_{13} on H, alempi alkyyli, fenyylitai bentsyyli, ja R_{14} on H, aryyli, aralkyyli tai erityisesti



5

missä R_6 ja R_7 ovat kumpikin erikseen H, OH, NH_2 , CN, NO_2 , alempi alkyyli, halogenoitu alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi alkyyliamino, alempi alkyylitio tai sykloalkyyli, ja missä n ja m ovat kumpikin erikseen kokonaislukuja välillä 1 - 3 (mukaanlukien), sekä tässä edellä selitettyjen yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

10

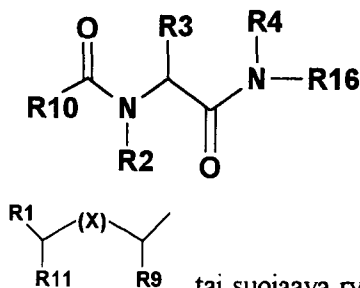
Tämän keksinnön kohteena on myös menetelmä tuumorin angiogeneesin hoitamiseksi antamalla tämän keksinnön mukaista yhdistettä hoidon tarpeessa olevalle.

15 Tämän keksinnön kohteena on edelleen farmaseuttinen koostumus, joka käsittää tehokkaasti vaikuttavan määrän tämän keksinnön mukaista yhdistettä sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja/täyteainetta.

Yksityiskohtainen selostus

Määritelmät

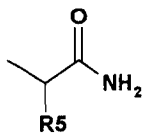
20 Käsitteellä "tämän hakemuksen mukainen yhdiste" ja "kaavan 1 mukainen yhdiste" tarkoitetaan seuraavan kaavan mukaista yhdistettä:



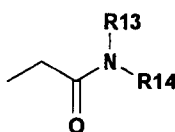
missä R_{10} on R_{11} tai suojaava ryhmä, missä X tarkoittaa NR_{12} , $CR_{12}R_{15}$, O, S, SR_{12} tai $SR_{12}R_{15}$, R_1 , R_9 , R_{12} ja R_{15} ovat kukin erikseen H, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkenyyli, aryyli, aralkyyli, aryylialkenyyli, aryyliisykloalkyyli, sisältävät substituentin, joka on 0-3-haloryhmä,

25

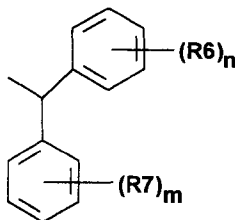
OH, NH₂, alempi alkyyl, halogenoitu alempi alkyyl, alempi alkoksi, alempi alkyylamino, alempi alkyylitio, CN tai NO₂; R₁₆ on



, H, alempi alkyyl, sykloalkyyl tai alempi alkenyyl, R₂ on aryyl tai aralkyyl, substituimaton tai substituittu jollain seuraavista: 1-3-halogeni, OH, NH₂, CN, NO₂, alempi alkyyl, halogenoitu alempi alkyyl, alempi alkoksi, alempi alkyylamino, alempi alkyylitio tai sykloalkyyl, R₃ ja R₅ ovat kumpikin erikseen H tai alempi alkyyl; R₄ on



missä R₁₃ on H, alempi alkyyl, fenyyli tai bentsyyli, ja R₁₄ tarkoittaa H, aryyl, aralkyyl tai erityisesti



missä R₆ ja R₇ ovat kumpikin erikseen H, OH, NH₂, CN, NO₂, alempi alkyyl, halogenoitu alempi alkyyl, alempi alkoksi, alempi alkyylamino, alempi alkyylitio tai sykloalkyyl, ja n ja m ovat kumpikin erikseen kokonaislukuja välillä 1 - 3 (mukaan lukien), sekä tämän farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Käsitteellä "alkyyl" tarkoitetaan tässä hakemuksessa tyydyttyneitä hiilivetytäteitä, jotka käsittävät 1 - 30 (rajat mukaan lukien) hiiliatomia. Alkyylitäteet voivat olla suoraketjuisia, haarottuneita tai syklisiä. Esimerkkeihin hiilivetytäteistä kuuluvat esimerkiksi n-pentyyl, n-heksyyli, n-oktyyl, n-dodekyyli, 2-dodekyyli, 4-oktadekyyli, 3,5-dietyylisykloheksyyli ja duryyli. Käsitteellä "alempi alkyyl" tarkoitetaan tässä hakemuksessa suoraketjuisia, haarottuneita ja syklisiä hiilivetytäteitä, jotka käsittävät 1 - 8 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, n-butyylä, s-butyylä, t-butyylä, n-pentyliä, n-heksyyliä, syklopentyliä, sykloheksyyliä, 2-metyylisyklopentyliä ja syklopentyliasetyyliä. "Alkoksi" tarkoittaa sellaisia täteitä, joilla on kaava -OR, missä R on edellä selitetyllä tavalla määritelty alkyyl: "alempi alkoksi" tarkoittaa alkoksitäteitä, joissa R on alempi alkyyl. "Alempi hydroksialkyyl" tarkoittaa täteitä, joilla on kaava HO-R-, missä R on alempi alkyleeni, joka käsittää 1 - 8 hiiliatomia, ja voi olla suoraketjuinen, haarottunut tai syklinen. "Alempi hydroksialkoksi" tarkoittaa sellaista tädettä, jolla on kaava HO-R-O-, missä R on alempi alkyleeni, joka käsittää 1 - 8 hiiliatomia, ja voi olla suoraketjuinen, haarottunut tai syklinen. "Alempi alkoksi-alempi alkyyl" (tai "alempi alkoksialkyyl") tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava R_aO-R_b-, missä R_a ja R_b

ovat kumpikin erikseen alempia alkyylejä. "Alempi alkoksi-alempi alkoksi" (tai "alempi alkoksoalkoksi") tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava R_a-O-R_b-O- , missä R_a ja R_b ovat kumpikin erikseen alempia alkyylejä.

"Alkenyyli" tarkoittaa hiilivetytähdeitä, jotka käsittävät 2-20 hiiliatomia ja yhden tai useampia kaksoissidoksia. Alkenyyli-tähteet voivat olla suoraketjuisia, haaroittuneita tai syklisiä. Alkenyyli-tähteisiin kuuluvat esimerkiksi 1-pentenyyli, 3-heksenyyli, 1,4-oktadienyyli ja 3,5-dietyylisykloheksenyyli. "Alempi alkenyyli" tarkoittaa sellaista alkenyyli-tähdettä, joka käsittää 2-8 hiiliatomia.

Käsitteellä "alkynyyli" tarkoitetaan hiilivetytähdettä, jossa on 2-20 hiiliatomia ja yksi tai useampia kolmoissidoksia. Alkynyyli-tähteet voivat olla suoraketjuisia, haaroittuneita tai syklisiä. Esimerkkeihin alkynyyli-tähteistä kuuluvat esimerkiksi 1-pentynyyli, 3-heksynyyli, oktan-2-yni-6-enyyli sekä 3,5-dietyylisykloheksynyyli. "Alempi alkynyyli" tarkoittaa alkynyyli-tähdettä, joka käsittää 2-8 hiiliatomia.

Käsitteellä "haloalkyyli" (tai "halogenoitu alkyli") tarkoitetaan sellaista alkyli-tähdettä, joka käsittää substituenttina yhden tai useampia halogeeniatomeja. Esimerkkeihin haloalkyyli-tähteistä kuuluvat esimerkiksi trifluorimetyyli, 2,2,2-trifluorietyyli, 3-kloorisykloheksyyli, 2-bromi-3-kloorisykloheksyyli ja 2,3-dibromibutyli.

"Aryyli" tarkoittaa aromaattisia hiilivetyjä, jotka käsittävät jopa 14 hiiliatomia, edullisesti fenyyliä, naftyyliä tai bentshydryyliä. "Aryyli-alempi alkyli" tai "aralkyyli" tarkoittaa tähdettä, jolla on kaava $Ar-R-$, missä Ar on ariyli ja R on alempi alkyli. "Aryloksi" tarkoittaa sellaisia tähteitä, joiden kaava on $Ar-O-$, missä Ar on ariyli. "Aryloksi-alempi alkyli" (tai "alempi ariyksialkyli") tarkoittaa tähteitä, joilla on kaava $ArO-R-$, missä Ar on ariyli ja R on alempi alkyli. "Aryylisykloalkyyli" tarkoittaa kondensoitunutta rengasmaista tähdettä, joka käsittää ainakin yhden aromaattisen renkaan, ja ainakin yhden sykloalkyyli-renkaan, esimerkiksi 1-indanyyli, 5-indanyyli, 9-fluorenyyli ja 5,6,7,8-tetrahydronaftyli.

Käsitteellä "asyyli" tarkoitetaan sellaista tähdettä, jolla on kaava $RCO-$, missä R on H , tässä edellä selitetty alkyli, fenyyli, bentssyyli tai naftyli. Esimerkkeihin asyyli-ryhmistä kuuluvat esimerkiksi asetyyli, propionyyli, formyyli, t-butoksikarbonyyli ja bentsoyyli. "Alempi asyyli" tarkoittaa tähteitä, joissa R on alempi alkyli.

Käsite "halo" tarkoittaa halogeenitähdeitä, kuten esimerkiksi F , Cl , Br tai I .

Käsite "suojaava (pääte)ryhmä" tarkoittaa pientä orgaanista lajiketta, jota yleisesti käytetään amiinien ja amidien suojaukseen synteesien aikana. Esimerkkeihin suojaavista ryhmistä kuuluvat esimerkiksi metyyli, bentshydryyli, 4,4'-dimetoksibentshydryyli sekä muut asyloivat reagenssit (kuten esimerkiksi aktivoidut hapot, esimerkiksi bentsoehapot, bentsoyylialidit tai anhydritit). Yleisesti, suojaavan ryhmän molekyyli-paino on edullisesti pienempi kuin noin 500 g/mol, edullisemmin vähemmän kuin

noin 300 g/mol ja edullisimmin pienempi kuin noin 230 g/mol. Nykyisin edullisiin suojaaviin ryhmiin kuuluvat esimerkiksi metyyli, bentsyyli, fenyyli, fenetyyli, bentshydriyli ja 4,4'-dimetoksibentshydriyli. Sanonnalla "hoito" tarkoitetaan tässä hakemuksessa potilaalla olevien oireiden vähentämistä tai helpottamista, estämällä oireiden paheneminen tai kehittyminen, aiheuttavan aineen inhibition tai eliminoinnin avulla, tai ennalta ehkäisemällä infektion tai tautitilan kehittyminen potilaassa, joka ei näistä kärsi. Näin ollen, hoito voi esimerkiksi olla etäpesäkkeiden synnyn ehkäisyä tai vähentämistä potilaassa, jolla on tai jolle voi kehittyä metastaatinen tuumori.

Käsitteellä "uPA:n tai uPAR:n aiheuttama tautitila" tarkoitetaan sellaista tautitilaa tai sairautta, jonka aiheuttaa tai jota pahentaa uPA:n tai uPAR:n biologinen aktiivisuus. Primaarinen esiintyvä biologinen aktiivisuus on plasminogeenien aktivaatio. Plasminogeenien aktivaation välittämiin tautitiloihin kuuluvat esimerkiksi haitallinen angiogeneesi (esimerkiksi diabeettinen retinopatia, sarveiskalvon angiogeneesi ja Kaposin sarkooma), metastaasi ja syöpäsolujen leviäminen, sekä krooninen tulehdus (esimerkiksi reumaattinen niveltulehdus ja emfyseema). Fukosyloitu ATF on myös mitogeneettistä tietyissä tuumorisoluiissa (esimerkiksi SaOS-2 osteosarkoomasoluissa), mikä toisinaan saa aikaan autokriinin mekanismin itseaktivaatiota.

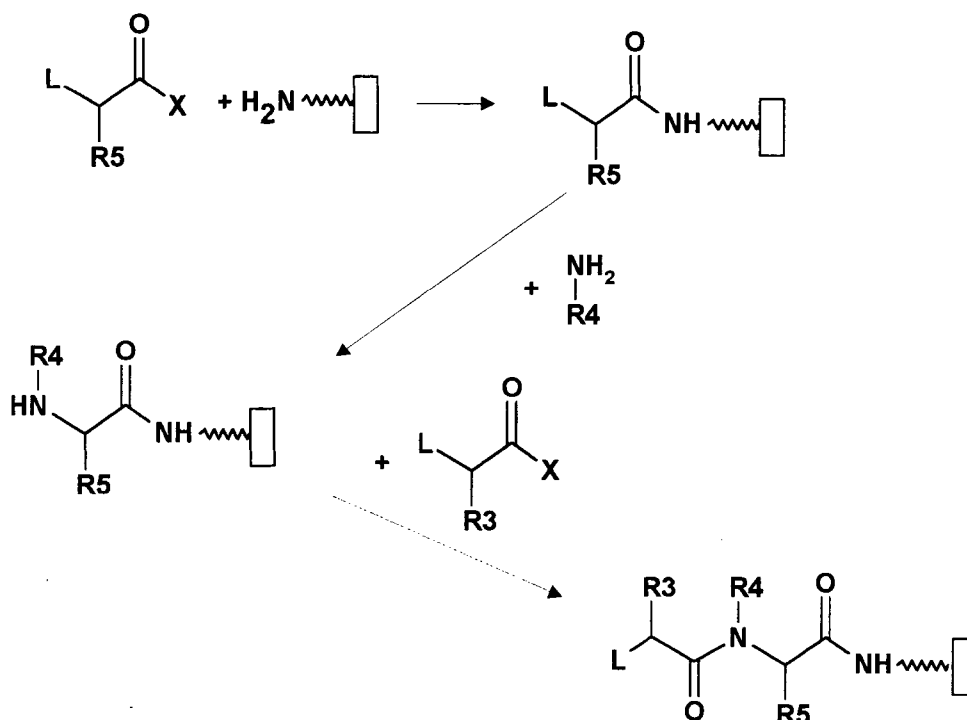
Vastaavasti tämän keksinnön mukaiset huPAR:n antagonistit ovat tehokkaita uPA-aktivoitujen tuumorisolujen proliferaation inhibitiassa.

Käsitteellä "tehokas annos" viittaa siihen huPAR:n antagonistiyhdisteen määrään, joka on riittävä havaittavan terapeuttisen vaikutuksen aikaan saamiseksi. Tämä terapeuttinen vaikutus voi käsittää esimerkiksi, ilman rajoituksia, haitallisen kudoksen tai pahanlaatuisten solujen kasvun inhibitiota, haitallisen angiogeneesin inhibitiota ja kroonisen tulehduksen aiheuttamien kudosaivurioiden rajoittamista. Kunkin nimenomaisen potilaan tapauksessa kyseeseen tulevan tehokkaan annoksen suuruus riippuu muun muassa potilaan koosta ja terveydestä, hoidettavan tilan luonteesta ja vakavuudesta. Näin ollen ei ole mahdollista määrittellä tarkkaa tehokasta annosta edeltä käsin. Tietyssä tilanteessa tehokkaan annoksen suuruus voidaan kuitenkin määrittää rutiininomaisin kokein niiden tietojen avulla, jotka on esitetty tässä hakemuksessa.

Sanonnalla "farmaseuttisesti hyväksyttävä" tarkoitetaan yhdisteitä ja koostumuksia, joita voidaan antaa nisäkkäille ilman niihin liittyvää aiheutonta toksisuutta. Esimerkkeihin farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista kuuluvat muun muassa mineraalihappojen suolat, esimerkiksi vetykloridit, vetybromidit, fosfaatit ja sulfaatit, sekä orgaanisten happojen suolat, esimerkiksi asetaatit, propionaatit, malonaatit ja bentsoaatit.

Yleiset menetelmät ja yksityiskohtainen selostus

- Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa helposti tavanomaisin kemiallisin menetelmin. Nykyisin tunnetuista menetelmistä edullisesti käyttökelpoinen on "submonomeerien" käyttöön perustuva tekniikka, jota ovat selittäneet P. Bartlett et al., WO91/19735, joka sisältyy tähän hakemukseen viitteenä. Lyhyesti sanottuna, amiinia (joka on yleensä sitoutuneena kiinteään faasiin) asyloidaan sellaisella reagenssilla, joka käsittää karbonyyliryhmän ja poistuvan ryhmän (sekä valinnaisesti sivuketjun), jotta muodostuisi amidi. Tämä reaktio suoritetaan amiinin asyloinnissa käytettävissä tavanomaisissa olosuhteissa siten kuin Bartlett et al. ovat kuvanneet. Asyloinnin suorittamiseksi tarkoitettu reagenssi on edullisesti "aktivoitunut" karbonyylin muodossa, esimerkiksi anhydridi, asyylihalidi tai karbonaatti. Poistuva ryhmä korvautuu tällöin primaarisella tai sekundaarisella amiinilla olosuhteissa, jotka ovat edulliset S_N2-korvautumisreaktion suorittamiseksi, kuten tässä esitetystä kaaviosta ilmenee:



- Asyloinnin ja S_N2-korvautumisreaktion käsittäviä vaiheita toistetaan peräkkäin, kunnes saadaan halutun kokoinen yhdiste. Joko terminaalinen amiini tai terminaalinen amidi voidaan suojata sopivalla suojaavalla ryhmällä, kuten metyyllillä tai 4,4'-dimetoksibentshydryyllä, esimerkiksi saattamalla yhdiste reagoimaan 4,4'-dimetoksibentshydryylialkoholin kanssa happamissa olosuhteissa sen jälkeen, kun on katkaistu sidos synteesihartsiin.
- Yhdisteiden synteesissä käytettyjä lähtöaineita on yleisesti kaupallisesti saatavilla. Muita reaktantteja (esimerkiksi harvinaisempia substituoituja amiineja) voidaan valmistaa tavanomaisilla kemiallisilla menetelmillä kaupallisesti saatavilla olevista amiineista.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus voidaan määrittää tavanomaisin menetelmin. Esimerkiksi voidaan käyttää jäljempänä esimerkeissä selitettyä menetelmää keksinnön mukaisten yhdisteiden mihin tahansa haluttuun reseptorin alatyyppiin (esimerkiksi käyttämällä eri lähteitä kudokselle) tapahtuvan sitoutumisen määrittämiseksi. Yhdisteillä, joilla esiintyy voimakasta
 5 sitoutumista reseptoreihin, ilmenee joko agonistinen tai (vielä yleisemmin) antagonistista aktiivisuutta, mikä voidaan määrittää sopivilla entuudestaan tunnetuilla kudoksen avulla tapahtuvilla tai *in vivo* menetelmillä. Tämän keksinnön piiriin kuuluvien yhdisteiden aktiivisuus voidaan määrittää helposti tavanomaisin menetelmin reseptoriin sitoutumisen määrittämiseksi.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuuden seulonta voidaan suorittaa myös käyttämällä
 10 yleensä mitä tahansa soveltuvaa menetelmää urokinaasin aktiivisuuden tai inhibition määrittämiseksi. Erityisen käyttökelpoista määritysmenetelmää ovat selittäneet Goodson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1994) 91:7129 (joka sisältyy tähän hakemukseen viitteenä). On mahdollista käyttää urokinaasin fragmentteja koko molekyylin sijasta (esimerkiksi on mahdollista käyttää EGF:n kaltaista sitoutuvaa jaksoa ilman entsymaattisesti aktiivista uPA:n osaa). Yleisesti, yhdisteitä tulisi testata vertaamalla niitä
 15 uPA:n reseptoreihin, jotka ovat peräisin kussakin tapauksessa hoidettavasta lajista, koska lajikohtaista spesifisyyttä tiedetään esiintyvän jossain määrin.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan suun kautta, paikallisesti tai parenteraalisesti, mukaan lukien esimerkiksi subkutaanisesti ja intermuskulaarisesti injektiot, ainetta pitkän ajan kuluessa vapauttavien kapselien implantaatio, intravenaalisesti injektiot sekä intranasaalisesti tapahtuva
 20 antaminen. Silloin kun yhdistettä käytetään tuumorien hoitamiseksi, saattaa olla edullista antaa tätä suoraan hoidettavaan kohtaan, esimerkiksi leikkauksen aikana tuumorin poistamiseksi. Vastaavasti, tämän keksinnön mukaisen antagonistin yhdisteitä voidaan antaa farmaseuttisena koostumuksena, joka käsittää yhdisteen sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja/täyteainetta. Tällaiset koostumukset voivat olla esimerkiksi vesiliuoksia, emulsioita, voiteita, salvoja, suspensioita, geelejä ja
 25 liposomisuspensioita. Sopivat täyte- ja kantaja-aineet käsittävät esimerkiksi veden, suolaliuoksen, Ringerin liuoksen, dekstroosiliuoksen sekä etanolin, glukooksin, sakkaroosin, dekstraanin, mannoosin, mannitolin, sorbitolin, polyetyleeniglykolin (PEG), fosfaatin, asetaatin, gelatiinin, kollageenin, Carbopolin[®] ja kasvisöljyjen liuokset. On edullisesti mahdollista lisätä myös sopivia säilymistä edistäviä aineita, stabilointiaineita, antioksidantteja, antimikrobiaalisia yhdisteitä ja puskurointiaineita,
 30 kuten esimerkiksi BHA:ta, BHT:tä, sitruunahappoa, askorbiinihappoa ja tetrasykliiniä. Salvojen ja voiteiden perusaineisiin, jotka ovat käyttökelpoisia formuloinnissa, kuuluvat esimerkiksi lanoliini, Silvadene[®] (Marion) ja Aquaphor[®] (Duke Laboratories). Muihin paikallisiin koostumuksiin kuuluvat aerosolit, kääreet sekä muut haavojen peitoksi tarkoitetut siteet. Vaihtoehtoisesti on mahdollista lisätä tai kapseloida yhdistettä sopivaan polymeerimatriisiin tai membraaniin, jolloin saadaan
 35 pitkävaikutteinen antolaite joka soveltuu implantointavaksi paikallisesti hoidettavan kohdan lähelle.

Muihin välineisiin kuuluvat esimerkiksi sisäisesti asennettavat katetrit sekä esimerkiksi laitteet kuten Alzet[®] -pienoispumppu. Oftalmisia valmisteita voidaan muodostaa käyttämällä kaupallisesti saatavilla olevia kantaja-aineita, kuten esimerkiksi Sorbi-care[®] (Allergan), Neodecadron[®] (Merck, Sharp & Dohme) ja Lacrilube[®], tai voidaan käyttää paikallisia valmisteita, esimerkiksi sellaisia kuin on selitetty patentissa US 5,124,155, joka sisältyy tähän viitteenä. Edelleen on mahdollista antaa tämän keksinnön mukaista yhdistettä kiinteässä muodossa, erityisesti lyofilisoidun jauheen muodossa. Lyofilisoidut koostumukset sisältävät tyyppillisesti stabilointiaineita ja kantaja-aineita, esimerkiksi ihmisen seerumin albumiinia, sakkaroosia ja mannitolia. Perusteellinen esitys farmaseuttisesti hyväksyttävistä kantaja-aineista ja täyteaineista on annettu teoksessa Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co.).

Minkä tahansa tietyn tautitilan hoitamiseksi tarvittava määrä yhdistettä vaihtelee luonnollisesti riippuen tautitilan luonteesta ja vakavuudesta, potilaan iästä ja kunnosta, sekä muista sellaisista tekijöistä, jotka alan asiantuntija kykenee helposti määrittämään. Sopiva annostus voidaan määrittää alan asiantuntijan toimesta seuraavissa esimerkeissä selitetyin menetelmin. Yleisenä ohjeena voidaan todeta, että noin 0,01 mg/kg - 50 mg/kg yhdistettä annettuna laskimon sisäisesti tai subkutaanisesti on tehokas estämään kudosaivourioita, jotka aiheutuvat kroonisesta tulehduksesta. Sarveiskalvon angiogeneesin hoitamiseksi yhdistettä voidaan antaa paikallisesti geelissä tai matriisissa, jonka pitoisuus on noin 0,001 mg/kg - 5 mg/kg.

20

Esimerkit

Seuraavassa selitetyt esimerkit on tarkoitettu opastamaan alan asiantuntijaa edelleen ilman, että näitä tulisi käsittää tätä keksintöä millään tavoin rajoittaviksi.

25

Esimerkki 1

(Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden synteesi)

A) CHIR 5585:n synteesi

30

1) Bromietikkahapon kiinnittäminen Wangin hartsiiin

Rink-hartsin (2,71 g, 1,98 mmol), jonka substituutioaste oli 0,73 mmol/g, annettiin turvota lisäämällä siihen 15 ml dikloorimetania (DCM) 50 ml:n reaktioastiassa ja valuttamalla nesteen ylimäärä pois myöhemmin. Bromietikkahappoa (1,12 g, 8 mmol) sekoitettiin 1 M DCC/NMP:n (8 ml, 8 mmol) ja 10 ml DCM kanssa. Dimetyyliaminopyridiiniä (58,5 mg, 0,48 mmol) lisättiin hartsiiin. 18 ml aktivoitua bromietikkahappo/DCC/NMP/DCM-liuosta lisättiin tämän jälkeen reaktioastiaan. Hartsiseosta

35

sekoitettiin 60 minuuttia huoneen lämpötilassa ja nesteen ylimäärä kaadettiin tämän jälkeen pois, ja suoritettiin pesu 15 ml:lla DCM 3x, 15 ml:lla DMF 2x sekä 15 ml:lla IPA. Näin käsitelty hartsi (1) kuivataan vakuumissa, jolloin saadaan bromiasetyyliä.

5 2) N-(4,4'-dimetoksibentshydryyli)glysiiniamidin lisäys

Tässä edellä käsitellyn hartsin (200 mg, 100 mmol) (1) annetaan turvota lisäämällä siihen 2 ml DMSO 8 ml:n reaktioastiassa, minkä jälkeen neste kaadetaan pois. Fmoc-suojattua N-(4,4'-dimetoksibentshydryyli)glysiini-amidia (5 mmol) sekoitetaan DMSO:n (1,907 ml) kanssa, jotta saataisiin 2,5 ml 2 M 2-aminoetyyliamidin liuosta, joka tämän jälkeen lisätään reaktioastiaan.

10 Hartsiseosta sekoitetaan tämän jälkeen 45 asteen (°C) lämpötilassa 4 tunnin ajan, minkä jälkeen neste kaadetaan pois ja suoritetaan pesu 3 ml:lla DMX 6x ja 3 ml:lla DCM 6x, jotta saataisiin tuotteeksi käsiteltyä hartsia (2).

3) Hartsin asylointi bromietikkahapon (BAA) avulla

15

Käsitellyn hartsin (2) annetaan turvota lisäämällä siihen 3 ml DCM 8 ml:n reaktioastiassa, minkä jälkeen neste kaadetaan pois. Sekoitetaan BAA (84 ml, 750 mmol) DIEA (128 ml, 750 mmol) ja DCM (2,2 ml) kanssa, jotta saataisiin 2,5 ml 0,3 M BAA/DIEA/DCM-liuosta, joka tämän jälkeen lisättiin reaktioastiaan. Hartsiseosta sekoitettiin 20 minuuttia huoneen lämpötilassa ja tämän jälkeen neste

20 kaadettiin pois ja suoritettiin pesu 3 ml:lla DCM. Hartsierää käsiteltiin uudelleen 2,5 ml:lla 0,3 M BAA/DIEA/DCM-liuosta 20 minuutin ajan. Neste kaadettiin pois ja suoritettiin pesu 3 ml:lla DCM 6x ja 3 ml:lla DMF 6x, jotta olisi saatu tuotteeksi käsiteltyä hartsia (3).

4) Hartsin sitominen 5-aminoindaaniin

25 Käsitellyn hartsin (3) annettiin turvota lisäämällä siihen 4 ml DMSO 8 ml:n reaktioastiassa, minkä jälkeen neste kaadettiin pois. 5-Aminoindaania (2,5 mmol) liuotettiin DMSO:iin (2,5 ml), jotta olisi saatu 2,5 ml 1 M 5-aminoindaani-DMSO-liuosta, joka tämän jälkeen lisättiin reaktioastiaan. Hartsiseosta sekoitettiin tämän jälkeen 45 °C lämpötilassa 4 tunnin ajan. Tämän jälkeen neste kaadettiin pois ja suoritettiin pesu 3 ml:lla DMF 6x ja 3 ml:lla DCM 6x, jotta olisi saatu tuotteeksi käsiteltyä hartsia

30 (4).

5) Hartsin asylointi bromietikkahapon (BAA) avulla

Lisättiin BAA (84 ml, 750 mmol) lisättiin hartsiin (4) siten kuin, mitä tässä edellä kohdassa 3) on selitetty, jotta olisi saatu asyloitu hartsi (5). Vaihtoehtoisesti, yhdiste voidaan suojata tässä vaiheessa

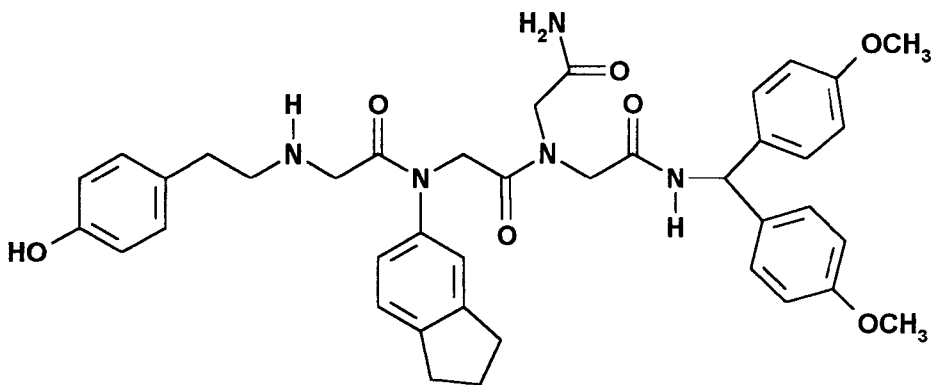
35 (dimeerinä) asyloimalla jonkin karboksyylihapon avulla.

6) Hartsin liittäminen 4-hydroksifenetyyliamiiniin

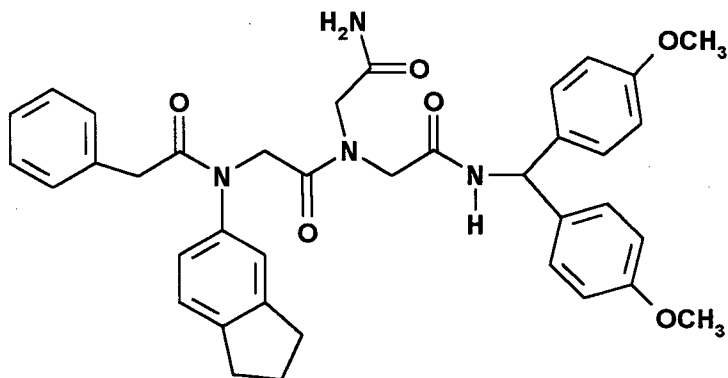
Käsitellyn hartsin (5) annettiin turvota lisäämällä siihen 2 ml DMSO 8 ml:n reaktioastiassa, minkä jälkeen neste kaadettiin pois. 4-Hydroksifenetyyliamiinia (10 mmol) liuotettiin DMSO:iin (2,5 ml) jotta olisi saatu 2,5 ml 2 M 4-hydroksifenetyyliamiini/DMSO-liuosta, joka tämän jälkeen lisättiin reaktioastiaan. Hartsiseosta sekoitettiin tämän jälkeen 45 °C lämpötilassa 4 tunnin ajan. Tämän jälkeen neste kaadettiin pois ja suoritettiin pesu 3 ml:lla DMF 6x ja 3 ml:lla DCM 6x, jotta olisi saatu tuotteeksi käsiteltyä hartsia (6), joka kuivattiin vakuuissa.

7) Tuotteeksi saadun hartsin lohkaus

Kuivattu hartsi (6) laitettiin 8 ml:n reaktioastiaan. Reaktioastiaan lisättiin 3 ml 90 % trifluoretikka-happo/vesiliuosta. Hartsin irrottamista suoritetaan TFA:ssa 20 minuutin ajan huoneen lämpötilassa, ja tämän jälkeen suoritetaan suodattaminen 50 ml:n keräysputkeen. Kaikki suodos väkevöidään antamalla sen haihtua kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan tuotteeksi (7) (CHIR 5585):

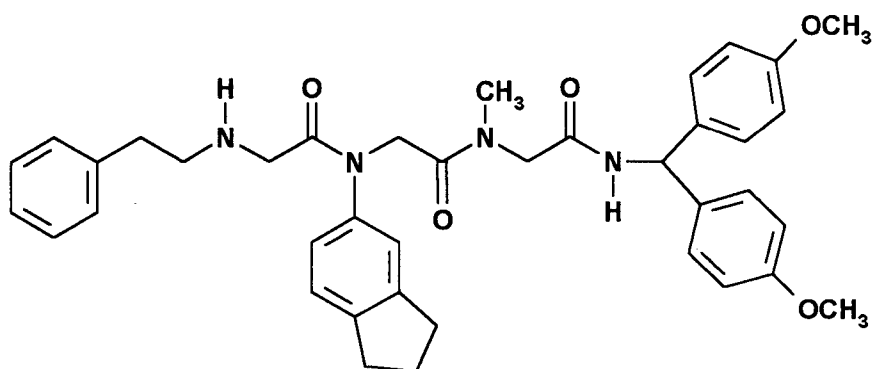
B) Muiden yhdisteiden valmistaminen1) CHIR 6696:

Yhdistettä CHIR 6696 valmistettiin kuten edellä kohdassa A) on esitetty suoritussvaiheissa 1-4. Käsiteltyä hartsia (4) käsiteltiin fenyyliasetyylikloridin avulla DCM/pyridiini-seoksessa, ja lohkaistiin vaiheen 7 mukaisesti tuottaen CHIR 6696:



2) CHIR 10382:

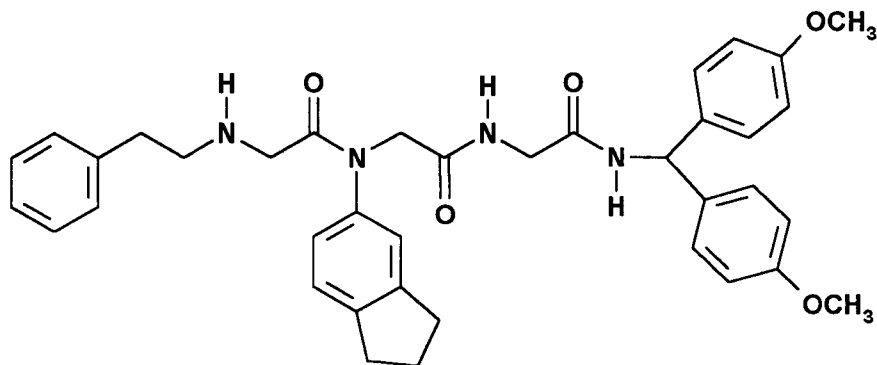
Yhdistettä CHIR 10382 valmistettiin kohdan A) mukaisesti, mutta kuitenkin korvaamalla N-(4,4'-
 5 dimetoksibentshydryyli)-glysiiniamidi vaiheessa 2 metyyliamiinilla. Näin saatava yhdiste irroitettiin
 hartsista ja suojattiin 4,4'-dimetoksibentshydryyialkoholilla 10 % H₂SO₄/dioksaani-seoksessa, jotta
 olisi saatu CHIR 10382:



10

3) CHIR 6714:

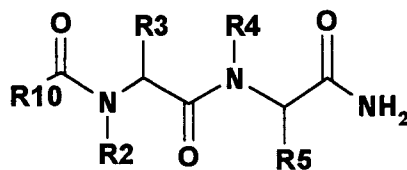
CHIR 6614 valmistettiin samalla tavalla kuin CHIR 10382, mutta kuitenkin korvaamalla N-
 metyyliiglysiiniamidi ammoniakilla.



15

C) Muiden yhdisteiden valmistaminen:

Vastaavasti samalla tavalla kuin mitä kohdassa A) on selitetty, valmistettiin seuraavat yhdisteet:



	CHIR#	R ₁₀	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
5	5585	4-hydroksifenetyyliaminometyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
10	5948	fenetyyliaminometyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
	5949	2,4,6-trihydroksifenetyyliaminometyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
15	5950	4-hydroksibutyliaminometyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
	5951	bentsyylaminometyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
20	5952	propynyliaminometyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
25	5953	4-metoksifenetyyliaminometyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
	5954	4-hydroksifenetyyliaminometyyli	fenyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
30	5955	4-hydroksifenetyyliaminometyyli	4-fenyyli-fenyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
35	5956	4-hydroksifenetyyliaminometyyli	fenetyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
	5957	4-hydroksifenetyyliaminometyyli	sykloheksyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
40	5958	4-hydroksifenetyyliaminometyyli	3-metyleenidioksi-fenyyli	H	4,4'-dimetoksibentshydryyliyglysiiniamidi	H
45	5959	4-hydroksifenetyyliaminometyyli	5-indanyyli	H	9-fluorenyliyglysiiniamidi	H

	5960	4-hydroksifen- etyyliaminometyyli	5-indanyyli	H	4-metoksibentsyyli- glysiiniamidi	H
5	5961	4-hydroksifen- etyyliaminometyyli	5-indanyyli	H	bentshydriyli- glysiiniamidi	H
	5991	4-hydroksifen- etyyliaminometyyli	5-indanyyli	Me	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
10	5992	4-hydroksifen- etyyliaminometyyli	5-indanyyli	Me	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
	5990	1-(4-hydroksi- fenetyyliamino)etyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
15	5993	1-(4-hydroksi- fenetyyliamino)etyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	Me
	5994	4-hydroksifen- etyyliaminometyyli	5-indanyyli	Me	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	Me
	5995	1-(4-hydroksi- fenetyyliamino)etyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
25	6696	bentsyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
	6697	fenetyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
30	6698	fenyyli	5-indanyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
	11509	propynyli- aminometyyli	2-naftyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
35	11648	4-hydroksifen- etyyliaminometyyli	2-naftyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
	11649	4-aminofenetyyli- aminometyyli	2-naftyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
40	11650	2-furyylimetyyli- aminometyyli	2-naftyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
	11652	propynyli- aminometyyli	3,4-di- metyyli- fenyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
45	11653	bentsyyli- aminometyyli	2-naftyyli	H	4,4'-dimetoksibentshyd- ryyliglysiiniamidi	H
50						

Esimerkki 2

(uPA-inhibition aktiivisuuden määrittäminen)

- 5 Esimerkissä 1 selitetyllä tavalla valmistettuja yhdisteitä seulottiin kokeen avulla, jossa käytettiin ihmisestä peräisin olevan urokinaasireseptorin radioaktiivisen ligandin kanssa kilpailevaa reaktiota, kuten ovat esittäneet Goodson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1994) 91:7129(, joka sisältyy tähän viitteenä), kuitenkin siten, että leimattuna ligandina käytettiin epitooppisesti leimattua ihmisen urokinaasin EGF:n kaltaista jaksoa, joka oli saatu ja puhdistettu rekombinatista hiivasta. Havaitut
- 10 aktiivisuudet on esitetty tässä jäljempänä olevassa taulukossa:

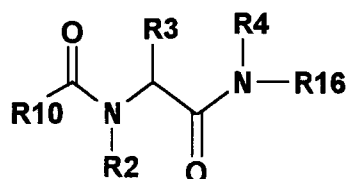
	CHIR#	IC ₅₀ (mM)	% Inhibitio	Pitoisuus (mM)
	11509	0,033		
15	11648		80	1
	11649		80	1
	11650		80	1
	11651		40	1
	11652		30	1
20	11653		85	1
	10382	0,5		
	6714	10,0		
	5440		22,5	10
	5585	0,2		
25	5948	1,38		
	5949	2,6		
	5950	0,76	51,4	1
	5951	0,77	43,5	0,2
	5952	0,7	32,8	0,2
30	5953	0,44	72,5	1
	5954	1,8		
	5955	1,9	36,6	0,2
	5956	~10	24,1	2,5
	5957	>10	19,3	0,2
35	5958	3,7	32,3	0,2

				17	
	5959		48,7		10
	5960		27,2		0,2
	5961	0,93			
	5990	0,105			
5	5991		31,8		0,2
	5992		10,9		0,1
	5993	0,12	27,2		0,1
	5994		4,2		0,1
	5995		20,5		0,1
10	6696	1,65	43,2		1,0
	6697	0,2	80		1,0
	6698		63,6		10



Patenttivaatimukset

1. Kaavan



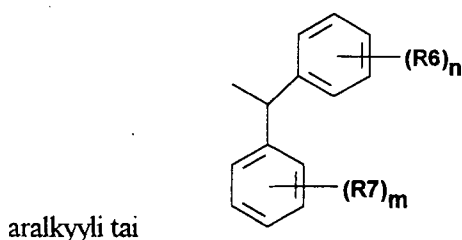
5

mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä että R_{10} on tai suojaava ryhmä, missä X on NR_{12} , $CR_{12}R_{15}$, O, S, SR_{12} tai $SR_{12}R_{15}$, R_1 , R_9 , R_{11} , $R_{12}R_{15}$ ovat kukin erikseen H, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli, aryyli, aralkyyli, aryylialkenyyli, aryylialkynyyli, aryyliisykloalkyyli, joka on substituoinaton tai käsittää substituentin, joka on 1-3-halo, OH, NH_2 , alempi alkyyli, halo-alempi

10 alkyyli, alempi alkoksi, alempi alkyliamino, alempi alkylylitio, CN tai NO_2 ; R_{16} on , H, alempi alkyyli, sykloalkyyli tai alempi alkenyyli, R_2 on aryyli tai aralkyyli, joka on substituoinaton tai käsittää substituentin, joka on 1-3-halo, OH, NH_2 , CN, NO_2 , alempi alkyyli, halo-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi alkyliamino, alempi alkylylitio tai sykloalkyyli,

R_3 ja R_5 ovat kumpikin erikseen H tai alempi alkyyli,

15 R_4 on , missä R_{13} on H, alempi alkyyli, fenyylitai bentsyyli, ja R_{14} on H, aryyli,

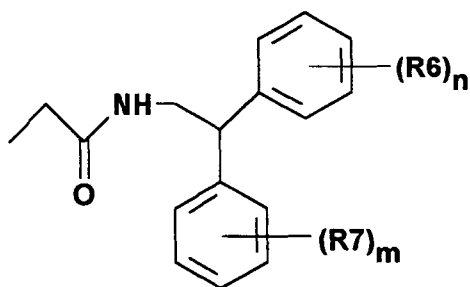


aralkyyli tai

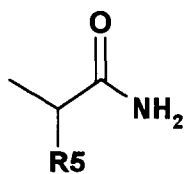
missä R_6 ja R_7 ovat kumpikin erikseen H, OH, NH_2 , CN, NO_2 , alempi alkyyli, halo-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi alkyliamino, alempi alkylylitio tai sykloalkyyli, sekä n ja m ovat kumpikin erikseen kokonaislukuja välillä 1 - 3 (mukaan lukien);

20 sekä tämän farmaseuttisesti hyväksyttävät happoaddition tuotteena saatavat suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä että R_4 on



ja että n ja m ovat kumpikin 1, ja R_6 ja R_7 ovat kumpikin 4-metoksi, sekä R_{16} on

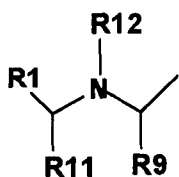


, missä R_5 on H.

5

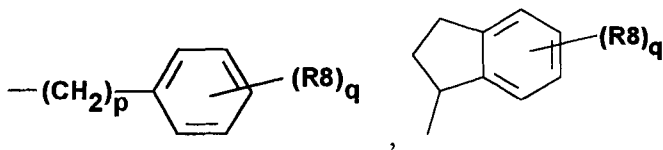
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä että R_2 valitaan ryhmästä, joka käsittää 2-naftyylin ja 5-indanyylin.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_{10} on



10

missä R_9 , R_{11} ja R_{12} ovat kukin H, ja R_1 valitaan ryhmästä, joka käsittää



sekä $-C\equiv CH$, missä p on kokonaisluku välillä 0 - 6, q on kokonaisluku välillä 0 - 3 ja R_8 on OH, NH_2 , CN , NO_2 , alempi alkyyli, halo-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi alkyyliamino, alempi alkyylitio tai sykloalkyyli.

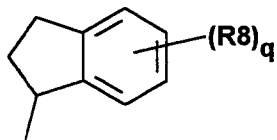
15

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä että R_3 on H.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä että R_1 on $-C\equiv CH$, ja R_2 on 2-naftyyli.

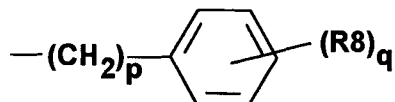
20

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä että R_1 on



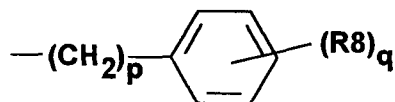
q on 0 ja R_2 on 2-naftyyli.

8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_1 on



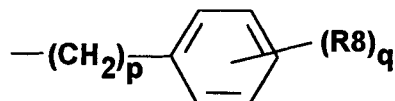
missä p on 1, q on 1, R_2 on 2-naftyyli ja R_8 on OH.

9. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_1 on



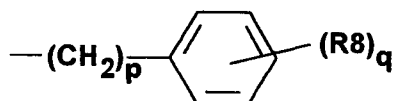
missä p on 1, q on 1, R_2 on 2-naftyyli ja R_8 on NH_2 .

10. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_1 on



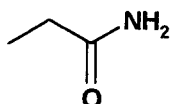
missä p on 0, q on 0 ja R_2 on 2-naftyyli.

11. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_1 on

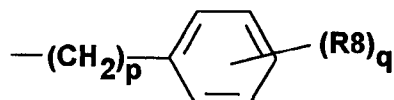


missä p on 1, q on 1, R_2 on 5-indanyyli ja R_8 on OH.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_4 on

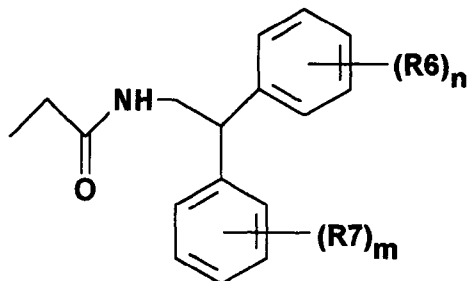


R_3 ja R_5 ovat kumpikin H, R_1 on



missä p on 1, q on 1, R_2 on 5-indanyyli ja R_8 on OH.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_4 on



5 ja n ja m ovat kumpikin 1, ja R_6 ja R_7 ovat kumpikin 4-metoksi, ja R_{16} on H tai alempi alkyyli.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_{10} on bentsyyli, fenyyli, fenetyyli, 4-hydroksibentsyyli tai 4-hydroksifenetyyli.

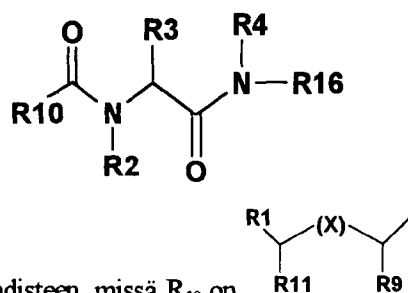
10 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_3 on H ja R_2 on 5-indanyyli.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_{10} on fenetyyli.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R_{16} metyyli.

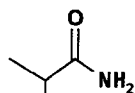
15

18. Kompositio, **tunnettu** siitä, että se käsittää kaavan



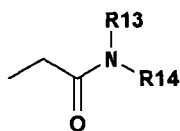
mukaisen yhdisteen, missä R_{10} on R_{11} tai suojaava ryhmä, missä X on NR_{12} , $CR_{12}R_{15}$, O, S, SR_{12} tai $SR_{12}R_{15}$, R_1 , R_9 , R_{11} , $R_{12}R_{15}$ ovat kukin erikseen H, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli, aryyli, aralkyyli, aryylialkenyyli, aryylialkynyyli, aryyliisykloalkyyli, substituoimaton tai substituoitu lajikkeella, joka 1-3-halo, OH, NH_2 , alempi alkyyli, halo-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi alkyyliamino, alempi alkyyliitio, CN tai NO_2 ;

20

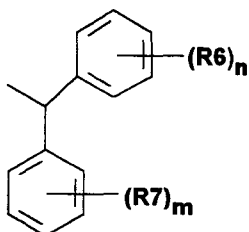


R_{16} on R_5 , H, alempi alkyyli, sykloalkyyli tai alempi alkenyyli, R_2 on aryyli tai aralkyyli, joka on substituimaton tai substituoitu lajikkeella, joka on 1-3-halo, OH, NH_2 , CN, NO_2 , alempi alkyli, halo-alempi alkyli, alempi alkoksi, alempi alkyliamino, alempi alkyylitio tai sykloalkyyli,

5 R_3 ja R_5 ovat kumpikin erikseen H tai alempi alkyyli,



R_4 on , missä R_{13} on H, alempi alkyli, fenyli tai bentsyyli, ja R_{14} on H, aryyli, aralkyyli tai

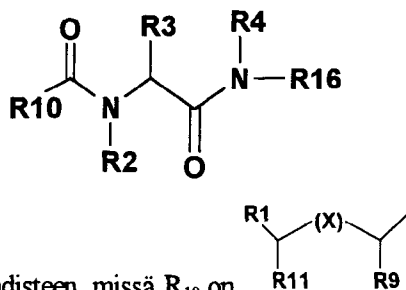


missä R_6 ja R_7 ovat kumpikin erikseen H, OH, NH_2 , CN, NO_2 , alempi alkyli, halo-alempi alkyli, 10 alempi alkoksi, alempi alkyliamino, alempi alkyylitio tai sykloalkyyli, ja n ja m ovat kumpikin erikseen kokonaislukuja välillä 1 - 3 (mukaan lukien),

tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja

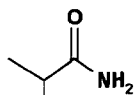
farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja/täyteaineen.

15 19. Menetelmä uPA:sta tai uPAR:sta johtuvan tautitilan hoitamiseksi, tunnettu siitä, että se käsittää sen, että potilaalle, jolla on uPA:sta tai uPAR:sta johtuva tautitila, annetaan tehokkaasti vaikuttava annos yhdistettä, jolla on kaava



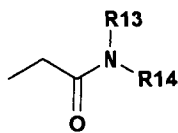
mukaisen yhdisteen, missä R_{10} on R_{11} tai suojaava ryhmä, missä X on NR_{12} , $CR_{12}R_{13}$, O,

20 S, SR_{12} tai $SR_{12}R_{13}$, R_1 , R_9 , R_{11} , $R_{12}R_{13}$ ovat kukin erikseen H, alempi alkyli, alempi alkenyyli, alempi alkyynyli, aryyli, aralkyyli, aryylialkenyyli, aryylialkynyli, aryyliisykloalkyyli, substituimaton tai substituoitu lajikkeella, joka 1-3-halo, OH, NH_2 , alempi alkyli, halo-alempi alkyli, alempi alkoksi, alempi alkyliamino, alempi alkyylitio, CN tai NO_2 ;

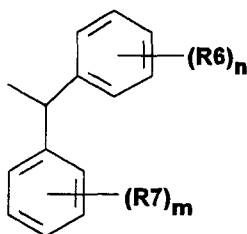


R_{16} on R_5 , H, alempi alkyyli, sykloalkyyli tai alempi alkenyyli, R_2 on aryyli tai aralkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu lajikkeella, joka on 1-3-halo, OH, NH_2 , CN, NO_2 , alempi alkyyli, halo-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi alkyliamino, alempi alkyylitio tai sykloalkyyli,

5 R_3 ja R_5 ovat kumpikin erikseen H tai alempi alkyyli,



R_4 on , missä R_{13} on H, alempi alkyyli, fenyyli tai bentsyyli, ja R_{14} on H, aryyli, aralkyyli tai



missä R_6 ja R_7 ovat kumpikin erikseen H, OH, NH_2 , CN, NO_2 , alempi alkyyli, halo-alempi alkyyli, 10 alempi alkoksi, alempi alkyliamino, alempi alkyylitio tai sykloalkyyli, ja n ja m ovat kumpikin erikseen kokonaislukuja välillä 1 - 3 (mukaan lukien),

tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää happoaddition tuotteena saatavaa suolaa.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu uPA:n tai uPAR:n 15 aiheuttama tautitila on tuumorin metastaasi, tuumorin angiogeneesi, restenoosi, krooninen tulehdus tai sarveiskalvon angiogeneesi.