



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2344253 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 11/10 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.08
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.04.23
(86)	Europeisk søknadsnr	09783251.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.09.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.07.20
(30)	Prioritet	2008.09.29, IT, MI20081720 2008.11.13, US, 193283 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Italfarmaco SpA, Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milano, IT-Italia
(72)	Oppfinner	OLDONI, Tiziano, Via Togliatti 9, I-20017 Rho (Milano), IT-Italia MASCAGNI, Paolo, Via Don Galli 25, I-20058 Villasanta (Milano), IT-Italia BARBUI, Tiziano, Via Giuseppe Mazzini 13, I-24100 Bergamo, IT-Italia RAMBALDI, Alessandro, Via Damiano Chiesa 11, I-24128 Bergamo, IT-Italia
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Anvendelse av histon deacetylase-inhibitorer ved behandling av Philadelphia-negative myeloproliferative syndromer
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2006/063294 WO-A-2007/016354 WO-A-2008/058287 WO-A-2008/082646 WO-A1-2004/064824 US-A1- 2009 088 410 GUERINI VITTORIA ET AL: "Potent inhibition of EEC colony formation in JAK2(V617F) PV and ET by low doses of ITF2357, a new histone deacetylase inhibitor." BLOOD, vol. 108, no. 11, Part 1, November 2006 (2006-11), page 764A, XP008114978 & 48TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ORLANDO, FL, USA; DECEMBER 09 -12, 2006 ISSN: 0006-4971 GUERINI V ET AL: "The histone deacetylase inhibitor ITF2357 selectively targets cells bearing mutated JAK2(V617F)" LEUKEMIA (BASINGSTOKE), vol. 22, no. 4, April 2008 (2008-04), pages 740-747, XP008114983 ISSN: 0887-6924 GUERINI VITTORIA ET AL: "Selective targeting of the JAK2(V617F) mutation in polycythemia vera and essential thrombocythemia by ITF2357, a novel histone deacetylase inhibitor" BLOOD, vol. 110, no. 11, Part 1, November 2007 (2007-11), pages 170A-171A, XP008114980 & 49TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2007 ISSN: 0006-4971 BONFANTE V ET AL: "PHASE II STUDY OF THE HISTONE-DEACIETYLASE INHIBITOR ITF2357 IN RELAPSED/REFRACTORY HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS",

HAEMATOLOGICA-THE HEMATOLOGY JOURNAL, vol. 93, no. Suppl. 1, June 2008 (2008-06)
, page 244, & 13TH CONGRESS OF THE EUROPEAN-HEMATOLOGY-ASSOCIATION;
COPENHAGEN, DENMARK; JUNE 12 -15, 2008 ISSN: 0390-6078(print)
VOJINOVIC JELENA ET AL: "Safety and efficacy of oral ITF 2357 in patients with active
systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA) - Results of a phase II, open label,
international, Multicentre clinical trial", ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 58, no. 9, Suppl. S,
September 2008 (2008-09), page S943, & 72ND ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE
AMERICAN-COLLEGE-OF-RHEUMATOLOGY/43RD ANNUAL SCIENTIFIC MEETING; SAN
FRANCISCO, CA, USA; OCTOBER 24 -29, 2008 ISSN: 0004-3591
MARTIN P ET AL: "HEL cells: a new human erythroleukemia cell line with spontaneous and
induced globin expression", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT
OF SCIENCE, WASHINGTON, DC; US, vol. 216, no. 4551, 11 June 1982 (1982-06-11), pages
1233-1235, XP008160201, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/SCIENCE.6177045
UOZUMI: "Establishment and characterization of a new...", LEUKEMIA, vol. 14, 2000, pages
142-152,
OLDONI: 'Clinical development, ITF2357, Study No. 03/2357/09'
RUZICKA: 'Integrated report, ITF2357, Study No. 03/2357/07'
BARBUI: 'Phase IIa study of ITF2357, Study No. 07/2357/28'
RAMBALDI: 'Phase II study of ITF2357, Study No. 08/2357/38'

Beskrivelse

Myeloproliferative syndromer er sykdommer av neoplastisk type som har til felles at de stammer fra pluripotente stamceller fra benmarg, det vil si celler som ved deling kan danne forskjellige typer blodceller.

- 5 Myeloproliferative syndromer blir delt inn i fire typer: kronisk myeloid leukemi (CML) polycytemia vera (PV), essensiell trombocytomia (ET) og idiopatisk myelofibrose (IM).

- 10 Den molekylære basis for kronisk myeloid leukemi har vært kjent i noen tid og består av dannelsen av Philadelphia-kromosomet eller 9;22 translokasjonen og dannelsen av BCR-ABL fusjonsgenet, i disse tilfeller kalt Philadelphia-positive myeloproliferative syndromer, hvor bruken av en spesifikk ABL tyrosinkinase-inhibitor (så som imitinib eller dasatinib) gjør det mulig å intervenere selektivt i cellene som er ansvarlige for patologien, begrense de mulige konsekvenser av en ikke-spesifikk cytotoxiskitet som er skadelig for de friske cellene.

- 15 For de andre tre patologier, gruppert under navnet Philadelphia-negative myeloproliferative syndromer, har den molekylære basis blitt identifisert mer nylig [se for eksempel: Robert Kralovics et al., The New England Journal of Medicine 352, 1779-1790 (2005); Chloé James et al. i Nature 434, 1144-1148 (2005)] og synes å relatere seg til en ekte mutasjon som påvirker JAK2 tyrosin kinase.

- 20 For disse syndromer inkluderer aktuell terapi anvendelsen av cytostatiske medikamenter med en ikke-spesifikk virkning, først og fremst hydroksyurea, som utgjør en risiko for å indusere, etter en viss behandlingsperiode, utvikling av sykdommer mot myelodysplastiske tilstander og mot former av leukemi.

- 25 I Europa er hyppigheten av Philadelphia-negative myeloproliferative syndromer omkring 5 tilfeller for hver 100.000 innbyggere per år.

Det er følgelig klart at det er nødvendig å identifisere nye medikamenter som, selv for Philadelphia-negative myeloproliferative syndromer (PV, ET og IM), kan virke på en mer selektiv måte og ved ikke-toksiske doser.

- 30 Histon deacetylasen (HDAC) er enzymer som er i stand til å fjerne acetylgruppen bundet til lysin-residuet i den N-terminale delen av histoner eller i andre proteiner.

HDAC-enzymmer kan bli delt opp i fire klasser på basis av strukturelle homologier. Klasse I HDAC (HDAC 1, 2, 3 og 8) er like RPD3 gjærproteinet og ligger i cellekjerne. Klasse II HDAC (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 og 10) er like HDA1 gjærproteinet og ligger både i kjerne og i cytoplasma. Klasse III HDAC er en strukturelt distinkt form av NAD-avhengige enzymer korrelert med SIR2 gjærproteinet. Klasse IV (HDAC 11) består for tiden av et enkelt enzym som har spesielle strukturelle karakteristika. HDAC-enzymene av klasse I, II og IV er sink-enzymmer og kan bli inhibert av forskjellige klasser molekyler: hydroksainsyre-derivater, cycliske tetrapeptider, kortkjedete fettsyrer, aminobenzamider, derivater av elektrofile ketoner og liknende. Klasse III HDAC blir ikke inhibert av hydroksaminyrer og deres inhibitorer har strukturelle karakteristika som er forskjellige fra dem av de andre klasser.

Uttrykket "histondeacetylase-inhibitor" skal, i forbindelse med foreliggende oppfinnelse bli forstått å bety ethvert molekyl av naturlig, rekombinant eller syntetisk opprinnelse og som er i stand til å inhibere aktiviteten av minst ett av enzymene som er klassifisert som histondeacetylaser av klasse I, klasse II eller klasse IV.

Histondeacetylase-inhibitorer er en klasse av molekyler som har anti-neoplastisk og anti-inflammatorisk aktivitet.

I tumor-celler inhiberer histondeacetylase-inhibitorer celleproliferasjon og induserer celledød og differensiering [Gaofeng Bi og Guosheng Jiang i Cellular & Molecular Immunology 3, 285-290 (2006)].

Histondeacetylase-inhibitorer er også i stand til å modulere produksjonen av cytokiner og andre pre-inflammatoriske faktorer på i forbindelse med immunkompetente celler og har vist in vivo anti-inflammatoriske egenskaper [Frédéric Blanchard og Céline Chipoy i Drug Discovery Today 10, 197-204 (2005); IM Adcock i British Journal of Pharmacology 150, 829-831 (2007)].

Flere kliniske studier, både angående tumor-patologier og angående inflammatoriske patologier er for den underveis og er ved forskjellige progresjonsstadier og som bruker forskjellige inhibitorer [Marielle Paris et al., i Journal of Medical Chemistry 51, 1505-1529 (2008)]

Nylig har en histondeacetylase-inhibitor (Zolinza, vorinostat) blitt godkjent til behandling av kutant T-celle-lymfom.

Enkelte av histondeacetylase-inhibitorene som for tiden er ved klinisk studie-
 stadiet, er beskrevet samt andre analoger derav, i de følgende patenter: WO
 2004/092115, WO 2005/019174, WO 2003/076422, WO 1997/043251, WO
 2006/010750, WO 2006/003068, WO 2002/030879, WO 2002/022577, WO
 5 1993/007148, WO 2008/033747, WO 2004/069823, EP 0847992 og WO
 2004/071400.

Dietyl-[6-(4-hydroxysykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-
 metyl]ammoniumklorid, som er beskrevet i WO 997/43251 (vannfri form) og i WO
 2004/065355 (monohydrat krystallform), er en HDAC-inhibitor med gode anti-
 10 inflammatoriske aktiviteter; og et slikt aktivt prinsipp er også kjent som ITF2357
 og/eller Givinostat. I lipopolysakkarid (LPS)-stimulerte dyrkede humane perifere
 mononukleære blodceller (PBMC) reduserte ITF2357 med 50 % frigjøringen av tu-
 mornekrosefaktor- α (TNF α) ved 10 til 22 nM, frigjøringen av intracellulært interleu-
 kin (IL)-1 α ved 12 nM, utskillelsen av IL-1 β ved 12,5 nM og produksjonen av inter-
 15 feron- γ (IFN γ) ved 25 nM. Oral administrasjon av 1,0 til 10 mg/kg ITF2357 til mus
 reduserte LPS-indusert serum TNF α og IFN γ med mer enn 50 % [Flavio Leoni et al.,
 i Molecular Medicine 11, 1-15 (2005)].

Det har nylig blitt rapportert at ITF2357 er, ved sub-mikromolare konsentrasjoner, i
 stand til å inhibere kolonogen aktivitet av stamceller isolert fra pasienter som lider
 20 av PV eller ET [V. Guerini et al., Leukemia 22, 740-747 (2008)]. Imidlertid er kon-
 sentrasjonene hvor inhibering av kolonogen aktivitet blir oppnådd, mye lavere enn
 dem som er nødvendige for å oppnå en modifikasjon av de molekylære markører
 (JAK2^{V617F} og STAT-proteiner) eller en cytotoxisk effekt, hvor usikkerheten av dis-
 se resultater gjør det vanskelig å oppnå overførbarheten av disse effekter som er
 25 oppnådd in vitro, til behandlingssituasjoner in vivo, spesielt for enhver terapeutisk
 behandling i mennesker.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Vi har nå funnet, og dette utgjør et aspekt av foreliggende oppfinnelse, at admini-
 strasjonen av dietyl-[6-(4-hydroxysykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-
 30 2-yl metyl]-ammoniumklorid, fortrinnsvis i monohydratform, til pasienter som lider
 av polycytemia vera, essensiell trombocytomi eller myelofibrose, forårsaker en full-
 stendig eller partiell respons hos pasienter som initialt oppviste en tilstand av sple-
 nomegali, hvor en vesentlig reduksjon i volumet av milten blir observert.

Vi har også funnet at den terapeutiske dose av et slikt aktivt prinsipp for behandling av Philadelphia-negative myeloproliferative syndromer i mennesker, er vesentlig lavere enn dem som normalt brukes ved behandling av tumorsyndromer, dvs. fra 10 til 150 mg/dag/pasient, fortrinnsvis fra 30 til 120 mg/dag/pasient og enda mer foretrukket fra 50 til 100 mg/dag/pasient.

Kun som eksempel er dosen av Zolanza™ (vorinostat) indikert for behandling av kutant T-celle-lymfom, 400 mg/dag.

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelsen av dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoyloksymetyl)-naftalen-2-yl metyl]-ammoniumklorid, fortrinnsvis i monohydrat-form, mer foretrukket i monohydrat krystallform, for terapeutisk behandling av Philadelphia-negative myeloproliferative syndromer (polycytemia vera, essensiell trombocytemi eller idiopatisk mylofibrose) i henhold til kravene. Et slikt aktivt prinsipp kan bli bruk alene, dvs. ikke i kombinasjon med andre aktive prinsipper, eller i kombinasjon med andre cytostatisk aktive prinsipper, så som, rent eksempelvis, hydroksyurea eller pipobroman.

Foreliggende oppfinnelse angår også den terapeutiske anvendelse av et slikt aktivt prinsipp ved behandling av Philadelphia-negative myeloproliferative syndromer, ved en daglig dose som er lavere enn dem som brukes ved behandling av tumorpatologier (f.eks. kutant T-celle-lymfom), hvor disse doser er fra 10 til 150 mg/dag/pasient, fortrinnsvis fra 30 til 120 mg/dag/pasient og enda mer foretrukket fra 50 til 100 mg/dag/pasient.

Uttrykket "behandling" skal, i forbindelse med foreliggende oppfinnelse, bli forstått å bety handlingen å ha omsorg for, lindre, lette, minimalisere, eliminere eller blokkere de skadelige effekter som stammer fra den patologiske tilstand eller progresjonen av sykdommen.

Den inhibitoriske aktivitet av en spesiell forbindelse med hensyn til histon-deacetylaser, kan bli målt in vitro ved å bruke f.eks. en enzymatisk test som viser inhiberingen av minst en av disse enzymer. Tester av denne typen er kjent fra litteraturen; se f.eks. P.A. Marks et al., i J. Natl. Cancer Inst. 92, 1210-1215 (2000), L.M. Butler et al., i Cancer Res. 60, 5165-5170 (2000); V.M. Richon et al., i Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 3003-3007 (1998); M. Yoshida et al., J. Biol. Chem. 265, 17174-17179 (1990); sett for å bestemme HDAC-inhiberingen er også tilgjengelige

kommersielt (f.eks. Biomol International LP (USA); HDAC1 Fluorimetric Drug Discovery Kit, produktnummer BML-AK511-0001).

De følgende eksempler er ment å være illustratoriske for oppfinnelsen.

Eksempel 1

- 5 Klinisk studium av ITF2357 i pasienter som lider av Philadelphia-negative myeloproliferative syndromer. Utførelse: Fase II, åpent, ikke-randomisert studium. Populasjon i studien: 27 pasienter med JAK2^{V617F}-mutasjonen og som lider av myeloproliferative syndromer som ikke blir tilstrekkelig kontrollert med standard farmakologisk behandling (hydroksyurea).

- 10 Medikament under studium: ITF2357 ved en dose på 50 mg to ganger per dag.

Varighet av behandlingen: opp til et maksimum på 24 uker av kontinuerlig administrasjon.

- 15 Primært mål: å evaluere effektiviteten og tolererbarheten av ITF2357 innen behandlingen av pasienter som har JAK2^{V617F}-positive myeloproliferative sykdommer (PV, ET, IM).

Sekundært mål: å evaluere effekten av behandling på den muterte JAK2 allelbastning med kvantitativ PCR.

- 20 Undersøkelse av de preliminnære data (varighet av behandlingen fra 4 til 12 uker) viser at administrasjonen av ITF2357 til pasienter som lider av polycytemia vera, essensiell trombocytomi eller myelofibrose, induserer en fullstendig eller delvis respons i omkring 60 % av tilfellene; i tillegg blir en signifikant reduksjon i volumet av milten observert i pasienter som initialt oppviste en tilstand av splenomegali.

Eksempel 2

Komparativ effekt på kloningseffektiviteten av den humane cellelinje SET-2

- 25 Den JAK2^{V617F} muterte, humane cellelinje SET-2 (en megakaryoblastisk cellelinje etablert fra det perifere blod fra en pasient med leukemisk transformasjon av essensiell trombocytomi) ble oppnådd fra den tyske cellebank DSMZ (katalognummer ACC 608) og dyrket i 24-brønners plater i dyrkningsmedium (RPMI 1640 + HEPES-buffer 1M + Penicillin 10.000 IU/ml + Streptomycin 10.000 µg/ml + 20 % føtalt

kalveserum). Tidligere forsøk ble utført for å bestemme det optimale antallet celler som gir det tilstrekkelige antall kloner i hver Petri-skål for å danne en reproducerbar telling. I tilfellet med SET-2-linjen tilsvarte antallet 3×10^3 celler/Petriskål. Når et tilstrekkelig antall celler ble oppnådd, ble cellene høstet inn med sentrifugering (10 min. ved 10^3 rpm) og derpå suspendert i kulturmedium ved konsentrasjonen 90×10^3 celler/ml. 100 μ l av suspensjonen ble tilsatt til 3,0 ml av metylcellulose (Methocult™, katalognummer H4230, Stemcell Technologies) fremstilt som beskrevet av produsent og derpå ble 50 μ l av 63 ganger konsentrert oppløsning av HDAC-inhibitoren i 0,1 % DMSO tilsatt. For hver forbindelse ble 5 serielle fortynninger ($1000 - 12$ nM område) testet. Metyl-cellulose-oppløsningen inneholdende HDAC-inhibitoren ble så forsiktig blandet ved å bruke en steril Pasteur-pipette for å unngå dannelsen av bobler. Ved slutten ble 1 ml av oppløsningen fordelt homogent i en Petri-skål (35 mm i diameter med raster, katalognummer 174926 Nunc) ved å bruke en sprøyte med en 18G nål. For hvert forsøkspunkt ble 2 Petri-skåler utført. De 2 forsøksskålene ble plassert i en større Petri-skål sammen med et reservoar av sterilt vann for å sikre en konstant fuktighet. Alle skålene ble så holdt ved 37°C i en fuktighets og CO_2 -kontrollert steril inkubator. Etter 14 dagers vekst ble antallet kloner i hver skål bestemt ved å bruke et binokulart mikroskop. Det gjennomsnittlige antall kloner for hvert skålpar ble regnet ut og den prosentvise inhibering av klonedannelse ble bestemt med hensyn til antallet kloner som ble oppnådd ved fravær av alle forbindelser (kontrollskåler). EC_{50} -verdien (konsentrasjon som var nødvendig for å redusere 50 % av antallet kloner) ble regnet ut ved å bruke GraphPad Prism 5.0 programmet og angitt i tabellen nedenfor. Verdier for rhHDAC1-inhibering er også angitt: enzymet ble oppnådd fra BPS Sciences (kat. nr. 50001) og testen ble utført ved å bruke et BIOMOL-sett i henhold til forhandlers instruksjoner.

Tabell 1

Kode	Produsent	INN	Kjemisk klasse	EC ₅₀ µM	IC ₅₀ nM (rhHDAC1)
ITF2357	Italfarmaco	Givinostat	Hydroksaminsyre	0,028-0,054*	121
MGDC-0103	MethylGene	Mocetinostat	Benzamid	1.196**	17
KD-5170	Kalypsys	---	S,Acetyl-α-merkaptoketon	<20% inhib. ved 1µM	24
SNDX-275	Bayer Schering	Entinostat	Benzamid	1.820**	293

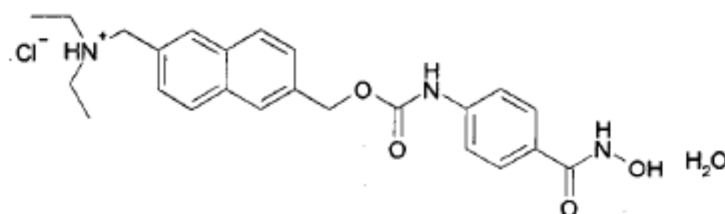
*) verdier oppnådd i to forskjellige forsøk

**) p<0,05 overfor ITF2357 i samme forsøk

Selv om Mocetinostat og Entinostat er regnet som klasse I spesifikke HDAC-inhibitorer [Zhou, N. et al., J. Med. Chem. 51, 4072 (2008) og Jones, P. et al., J. Med. Chem. 51, 2350 (2008)], har KD-5170 blitt rapportert å være en bredspektrert Klasse I og II HDAC-inhibitor [WO 2007/067795; Payne, J.E. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18, 6093 (2008)], det samme som ITF2357.

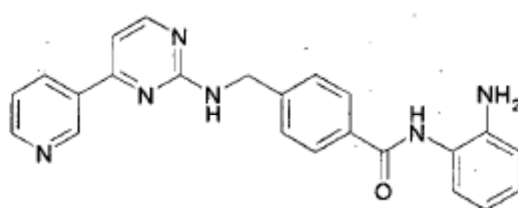
Selv om inhiberingen av kloningseffektivitet av SET-2-celler ikke har litt bevist å være prediktiv for helbredelse av Philadelphia-negativ, JAK^{V617F}-positive myeloproliferative syndromer, synes den kraftige inhibitoriske effekt av ITF2357, dersom den sammenlignes med andre HDAC-inhibitorer, å indikere at tilstedeværelsen histon-deacetylase-inhibering ikke er essensiell for å oppnå den kliniske effekt som oppvises av ITF2357 med hensyn til Philadelphia-negative myeloproliferative syndromer.

De undersøkte forbindelser tilsvarer den følgende formel:



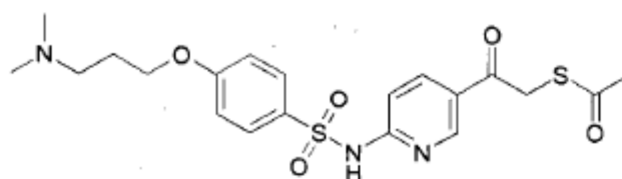
Givinostat (ITF2357)

8



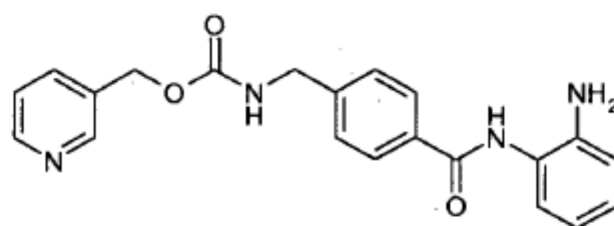
Mocetinostat (MGDC-0103)

5



KD-5170

10



Entinostat (MS-275; SNDX-275)

Patentkrav

1. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]-ammoniumklorid eller andre farmasøytisk akseptable salter og/eller solvater for anvendelse ved behandling av Philadelphia-negative myeloproliferative syndro-
5 me,
karakterisert ved at den daglige dose er fra 10 til 150 mg per pasient.
2. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]ammoniumklorid for anvendelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at den foreligger i monohydrat-form.
- 10 3. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]ammoniumklorid for anvendelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at den foreligger i monohydrat krystallform.
4. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]ammoniumklorid for anvendelse ifølge krav 1,
15 karakterisert ved at den daglige dose er fra 30 til 120 mg per pasient.
5. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]ammoniumklorid for anvendelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at den daglige dose er fra 50 til 100 mg per pasient.
6. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]ammoniumklorid for anvendelse ifølge krav 1,
20 karakterisert ved at det Philadelphia-negative myeloproliferative syndrom er polycytemia vera.
7. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]ammoniumklorid for anvendelse ifølge krav 1,
25 karakterisert ved at det Philadelphia-negative myeloproliferative syndrom er essensiell trombocytomi.
8. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]ammoniumklorid for anvendelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at det Philadelphia-negative myeloproliferative syn-
30 drom er primær myelofibrose.

9. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]ammoniumklorid for anvendelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det Philadelphia-negative myeloproliferative syndrom er sekundær myelofibrose.
- 5 10. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]ammoniumklorid for anvendelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den ikke blir administrert i kombinasjon med andre aktive prinsipper.
- 10 11. Dietyl-[6-(4-hydroksykarbamoyl-fenylkarbamoylsymetyl)-naftalen-2-yl-metyl]ammoniumklorid for anvendelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den blir administrert i kombinasjon med minst ett annet cytostatisk aktivt prinsipp.