



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ **CH 650 673 A5**

⑤① Int. Cl.4: **A 61 K 31/425**

// C 07 D 277/30

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 5540/82

㉔ Anmeldungsdatum: 20.09.1982

③① Priorität(en): 24.11.1981 JP 56-188610
14.06.1982 JP 57-102393

㉔ Patent erteilt: 15.08.1985

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.08.1985

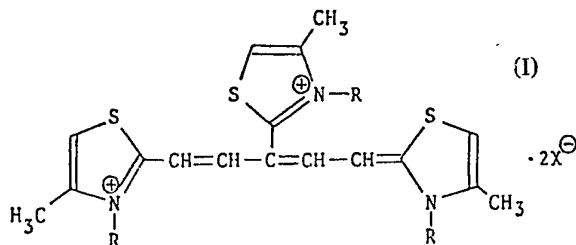
㉔ Inhaber:
Itaru Yamamoto, Okayama-shi/Okayama-ken
(JP)

㉔ Erfinder:
Yamamoto, Itaru, Okayama-shi/Okayama-ken
(JP)

㉔ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ Ein Trithiazolpentamethincyaninderivat enthaltendes pharmazeutisches Mittel.

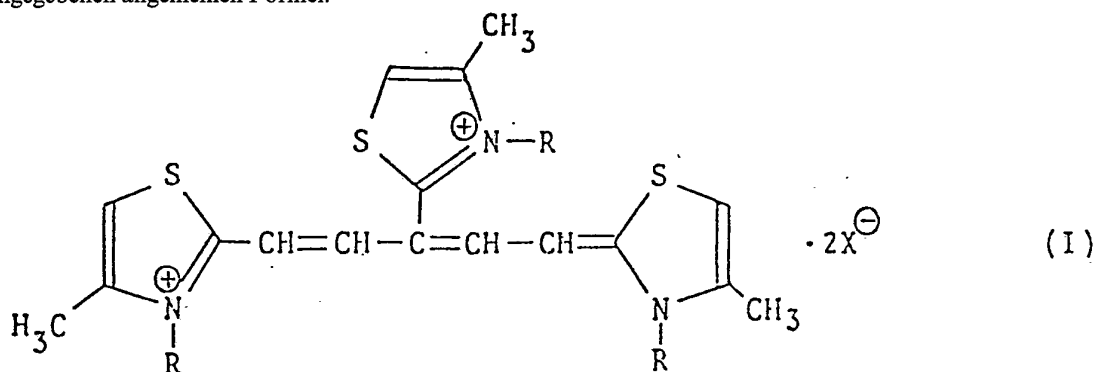
⑤⑦ Das pharmazeutische Mittel, das als Immunomodulator verwendbar ist, enthält eine wirksame Menge eines Trithiazolpentamethincyaninderivats der Formel:



worin R eine Alkylgruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und X ein Halogenatom oder eine Restgruppe von Perchlorsäure, Salpetersäure oder einer organischen Säure bedeuten. Das Mittel ist verwendbar für die Prophylaxe und Behandlung verschiedener Typen von Immunerkrankungen, insbesondere der Rheumatoid-Arthritis.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutisches Mittel, gekennzeichnet durch eine wirksame Menge eines Trithiazolpentamethincyaninderivats der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel:



worin R eine Alkylgruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und X ein Halogenatom oder eine Restgruppe von Perchlorsäure, Salpetersäure oder einer organischen Säure bedeuten.

2. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Verbindung der Formel (I) um eine solche handelt, worin R eine Heptylgruppe bedeutet.

3. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Heptylgruppe um n-Heptyl handelt.

4. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass X Jod bedeutet.

5. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Verbindung der Formel (I) um eine solche handelt, worin R eine Octylgruppe bedeutet.

6. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Octylgruppe um n-Octyl handelt.

7. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass X Jod bedeutet.

8. Pharmazeutisches Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es in Form eines Präparats vorliegt, das für die orale Verabreichung geeignet ist.

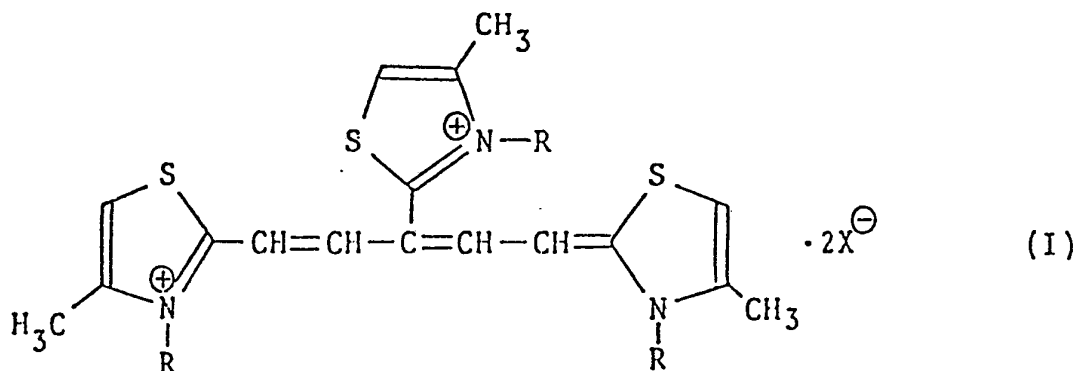
Die Erfindung betrifft ein neues pharmazeutisches Mittel, das als Immunomodulator verwendbar ist; sie betrifft insbesondere ein pharmazeutisches Mittel, das als Wirkstoff ein Trithiazolpentamethincyaninderivat enthält und das geeignet ist für die Prophylaxe und Behandlung verschiedener Typen von Immunerkrankungen, insbesondere der Rheumatoïd-Arthritis.

Vor kurzem sind verschiedene Immunomodulatoren, wie z.B. Levamisol, D-Penicillamin und CCA [N-(2-Carboxyphenyl)-4-chloranthranilsäure-dinatriumsalz] entwickelt worden. Diese Immunomodulatoren sind jedoch wegen ihrer

Mängel, beispielsweise ihrer starken Toxizitäten, nicht immer zufriedenstellend.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es daher, einen Immunomodulator zu finden, der nicht nur eine ausgezeichnete immuno-modulierende Wirkung aufweist, sondern auch keine starke Toxizität und keine Nebenwirkungen besitzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel, das als Immunomodulator verwendbar ist, das gekennzeichnet ist durch eine wirksame Menge eines Trithiazolpentamethincyaninderivats der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel:



worin R eine Alkylgruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und X ein Halogenatom oder eine Restgruppe von Perchlorsäure, Salpetersäure oder einer organischen Säure bedeuten.

Die Erfindung wird nachstehend unter Bezugnahme auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 und 2 graphische Darstellungen, welche die Hemmwirkung des erfindungsgemässen Immunomodulators auf die Adjuvans-Arthritis bei der Ratte zeigen;

Fig. 3 eine graphische Darstellung, welche die Hemmwirkung von D-Penicillamin und Levamisol auf die Adjuvans-Arthritis bei der Ratte zeigt;

Fig. 4 und 5 graphische Darstellungen, welche den therapeutischen Effekt des erfindungsgemässen Immunomodulators und von Hydrocortison auf die Adjuvans-Arthritis bei der Ratte zeigen;

Fig. 6 eine graphische Darstellung, welche den Effekt des erfindungsgemässen Immunomodulators auf das Körpergewicht der Ratte bei der Adjuvans-Arthritis zeigt;

Fig. 7 eine graphische Darstellung, welche den Effekt von D-Penicillamin und Levamisol auf das Körpergewicht der Ratte bei der Adjuvans-Arthritis zeigt;

Fig. 8 eine graphische Darstellung, welche den Effekt des erfindungsgemässen Immunomodulators auf durch Carra-gen induzierte Ödeme bei der Ratte zeigt;

Fig. 9 eine graphische Darstellung, welche den Effekt des erfindungsgemässen Immunomodulators auf die PFC-Ansprechempfindlichkeit der Milzzelle von Balb/c-Mäusen zeigt; und

Fig. 10 eine graphische Darstellung, welche den Effekt des erfindungsgemässen Immunomodulators auf die Plastogenese in der Milzzelle von Balb/c-Mäusen zeigt.

Unter den Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel (I) ist die Verbindung, worin R n-Heptyl und X Jod bedeuten, eine bekannte Verbindung, ein lichtempfindlicher Cyaninfarbstoff, der als «Platonin» bezeichnet wird.

Es wurde nun gefunden, dass Platonin eine ausgezeichnete immuno-modulierende Wirkung, insbesondere bei oraler Verabreichung, aufweist.

Das heisst, es wurde erfindungsgemäss gefunden, dass Platonin die nachstehend angegebenen nützlichen und ausgezeichneten pharmakologischen Eigenschaften aufweist: Platonin besitzt eine solche typische immuno-modulierende Wirkung, dass es einen immunologischen Aktivierungseffekt ergibt, wenn die immunologische Funktion herabgesetzt ist, und es ergibt einen immunsuppressiven Effekt, wenn die immunologische Funktion erhöht ist, und es hat keinen Einfluss auf die normale immunologische Funktion. Andererseits führt Platonin zu keinen Nebenwirkungen, wie z. B. Cytotoxizität (wie Granulocytopenie), Erbrechen, Übelkeit, Pyrexie, Ekzemen und Myasthenie, die übliche Nebenwirkungen sind, die bei konventionellen Immunomodulatoren auftreten, und es hat ferner die vorteilhafte Eigenschaft, dass es die normale Funktion der Zellen aufrechterhält. Platonin ist somit ein idealer Immunomodulator. Es ist über einen langen Zeitraum hinweg verabreichbar und Platonin ist daher extrem wirksam bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, insbesondere der Rheumatoid-Arthritis und Nephritis. Darüber hinaus wurde gefunden, dass Platonin eine ausgezeichnete pharmakologische Aktivität in einer überraschenden Spurendosis bei der oralen Verabreichung, beispielsweise von $\frac{1}{1000}$ bis $\frac{1}{10000}$ derjenigen konventioneller Immunomodulatoren, aufweist.

Die obengenannten Vorteile machen Platonin zu einem Arzneimittel, das leicht gehandhabt werden kann im Vergleich zu konventionellen Immunomodulatoren. Im allgemeinen ist die orale Verabreichung im Falle der Rheumatoid-Arthritis erwünscht, verglichen mit anderen Erkrankungen, da es für Rheumatoid-Arthritis-Patienten schwierig ist, regelmässig ins Krankenhaus zu gehen.

Ein Immunomodulator, der Platonin als Wirkstoff enthält, trägt daher in hohem Masse bei zur Prophylaxe und Behandlung aller Immunerkrankungen, insbesondere zur Behandlung der Rheumatoid-Arthritis.

Erfindungsgemäss wurde ferner gefunden, dass die Homologen von Platonin, worin die n-Heptylgruppe von Platonin ersetzt ist durch andere Alkylgruppen mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen, ausgezeichnete immuno-modulierende

Eigenschaften, die gleich denjenigen von Platonin selbst sind, aufweisen.

Die Gruppe R in der allgemeinen Formel (I) ist eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen. Zu Beispielen für die Gruppe R gehören Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, sec-Pentyl, Neopentyl, tert.-Pentyl, n-Hexyl, Isohexyl, sec-Hexyl, Neohexyl, tert.-Hexyl, n-Heptyl, 5-Methylhexyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl und Pentadecyl. Zu Beispielen für X in der allgemeinen Formel (I) gehören Halogenatome, wie Chlor, Brom und Jod, und die Restgruppen von Perchlorsäure, Salpetersäure und organischen Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, Nicotinsäure und Orotsäure.

Bevorzugte Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel (I), worin R Heptyl oder Octyl, insbesondere n-Heptyl oder n-Octyl, und X Jod bedeuten.

Die bevorzugten Indikationen, bei denen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) angewendet werden, sind Autoimmunerkrankungen einschliesslich Rheumatoid-Arthritis, systemischem Lupus erythematoses (SLE), Nephritis und hämolytische Autoimmun-Anämie; Allergie vom akuten oder verzögerten Typ; sowie immunologische Mangelkrankungen einschliesslich malignem Tumor und schweren Infektionserkrankungen. Die am meisten bevorzugten Indikationen sind die Rheumatoid-Arthritis und die Nephritis.

Das erfindungsgemässe pharmazeutische Mittel, das die Verbindung der allgemeinen Formel (I) als Wirkstoff enthält, weist eine ausgezeichnete immuno-modulierende Wirkung bei einer extrem niedrigen Dosierung bei Erwachsenen von etwa 10 bis etwa 500 μg /pro Verabreichung, bezogen auf die Menge des Wirkstoffes, auf. Die bevorzugte Dosierung liegt bei 50 bis 100 μg /1 oder 2 Tage.

Das erfindungsgemässe pharmazeutische Mittel wird vorzugsweise oral verabreicht, um eine ausreichende Aktivität zu zeigen. In diesem Falle kann es in einer Vielzahl von Präparaten, beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulat und Flüssigkeit, verwendet werden. Ausserdem kann das erfindungsgemässe pharmazeutische Mittel auch in Form anderer Präparate, beispielsweise als Collunarium (Nasentropfen) und Suppositorium, verwendet werden.

Die Herstellung des erfindungsgemässen pharmazeutischen Mittels kann auf irgendeine übliche Weise erfolgen unter Verwendung von konventionellen pharmazeutisch verträglichen Trägern, ohne spezielle Beschränkungen. Zu Beispielen für derartige geeignete Träger gehören Bindemittel, feste Verdünnungsmittel, flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und dgl., wie z. B. Lactose, Stärke, Saccharosefettsäureester, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Glycerin, Triglycerid, Diglycerid, Monoglycerid, Zucker, Natriumcitrat, Natriumbenzoat, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Talk, eine physiologische Salzlösung und destilliertes Wasser.

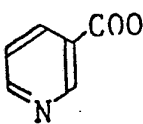
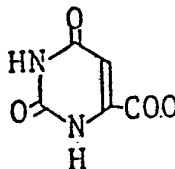
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden auf folgende Weise hergestellt:

2,4-Dimethylthiazol (Kp. 146 bis 147 °C), das aus Monochloraceton und Thioacetamid leicht hergestellt werden kann, wird mit einem Alkyljodid mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen auf etwa 170 °C erhitzt unter Bildung von 3-Alkyl-2,4-dimethylthiazoliumjodid. Diese Verbindung wird mit Äthylorthoformiat und Essigsäureanhydrid auf 140 bis 145 °C erhitzt und das dabei erhaltene Rohprodukt wird aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Äthanol, umkristallisiert, wobei man die gewünschte Verbindung 4,4'-Dimethyl-3,3'-dialkyl-8-[2-(4-methyl)-3-alkylthiazol]-2,2'-dicarboxyanindijodid erhält.

Die auf diese Weise erhaltene Dijodidverbindung wird durch Behandlung mit Silberchlorid-, Silberbromid- bzw. p-Toluolsulfonsäurelösungen in die Dichlorid-, Dibromid- bzw. Di-p-toluolsulfonatverbindungen umgewandelt. Die Diperchlorsäure-, Disalpetersäure- und diorganischen Säure-Salzverbindungen werden hergestellt durch Behandlung der p-Toluolsulfonatverbindung mit Perchlorsäure-, Salpetersäure- bzw. organischen Säurelösungen.

In der nachstehenden Tabelle I sind für einige der Verbindungen der Formel (I) die Schmelzpunkte angegeben.

Tabelle I

Verbindung Nr.	Formel (I)		F. (°C.)
	R	X	
1	Methyl	I	264–266
2	n-Butyl	I	219–222
3	n-Heptyl	I	202–204
4	"	Cl	150–155
5	"	Br	118–120
6	"	ClO ₄	210–213
7	"		132–133
8	"		125–126
9	n-Octyl	I	203–205
10	n-Dodecyl	I	198–200

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher beschrieben und näher erläutert, es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Erfindung keineswegs auf die nachfolgenden Beispiele beschränkt ist, sondern dass zahlreiche Änderungen und Modifikationen durchgeführt werden können, ohne dass dadurch der Rahmen der vorliegenden Erfindung verlassen wird.

Beispiel 1

Hemmung der Adjuvans-Arthritis

Fünf 7 bis 8 Wochen alte SD-Ratten mit einem Gewicht von etwa 150 g wurden als eine Gruppe verwendet. Eine Dispersion von *Mycobacterium butyricum* in flüssigem Paraffin in einer Konzentration von 12 mg/ml wurde intrakutan in den Fussballen der rechten hinteren Pfote in einer Dosis von 0,05 ml/Ratte injiziert, um eine Adjuvans-Arthritis (AA) hervorzurufen. 30 Tage nach der Injektion des Adjuvans wurde das Volumen beider Hinterpfoten gemessen durch Quecksilberplethysmographie und aus den erhaltenen Messungen wurde die AA ermittelt.

1.) Prophylaktischer Effekt

In Bezug auf die Verbindungen Nr. 1, 3 und 10 wurde der prophylaktische Effekt auf die AA untersucht. Die orale Verabreichung der zu untersuchenden Verbindung wurde zum Zeitpunkt der Verabreichung des Adjuvans begonnen und 30 Tage lang einmal täglich fortgesetzt. Die Ergebnisse sind in den Fig. 1 und 2 der beiliegenden Zeichnungen darge-

stellt. Der gleiche Test wurde mit D-Penicillamin und Levamisol durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der Fig. 3 dargestellt.

Die Ergebnisse der Fig. 1, 2 und 3 zeigen, dass die Verbindungen (I) (Verbindungen Nr. 1, 3 und 10) die AA bei einer niedrigeren Dosis von 0,05 µg/Tier verhindern, während D-Penicillamin und Levamisol die AA selbst bei einer höheren Dosis von 1,5 mg/Tier nicht verhindern. Insbesondere die Verbindung Nr. 3 (Platonin) verhinderte die AA in einer viel niedrigeren Dosis von 0,005 µg/Tier, wie aus der Fig. 1 zu ersehen ist.

2.) Therapeutischer Effekt

Mit den Verbindungen Nr. 1, 3 und 10 wurde der therapeutische Effekt auf die AA untersucht. Mit der oralen Verabreichung der zu untersuchenden Verbindung wurde am 14. Tage nach der Verabreichung des Adjuvans begonnen und sie wurde 40 Tage lang einmal täglich fortgesetzt. Die Ergebnisse sind in den Fig. 4 und 5 dargestellt. Der gleiche Test wurde mit Hydrocortison durchgeführt. Die Ergebnisse sind ebenfalls in der Fig. 4 dargestellt.

Die Ergebnisse der Fig. 4 und 5 zeigen, dass die Verbindungen (I) die AA in einer niedrigeren Dosis von 0,05 µg/Tier unterdrücken, dass jedoch die Verbindungen (I) die AA in einer Dosis von mehr als etwa 1 µg/Tier nicht hemmen. Diese Fakten zeigen, dass die Verbindungen (I) eine optimale Dosierung aufweisen.

3.) Änderung des Körpergewichtes

Während des Tests zur Bestimmung des prophylaktischen Effekts auf die AA, wie er in dem obigen Abschnitt (1) beschrieben worden ist, wurde das Körpergewicht jeder Ratte am 1., 10., 20. und 30. Tag gemessen. Die Ergebnisse sind in den Fig. 6 und 7 dargestellt.

Wie aus den Fig. 6 und 7 hervorgeht, trat keine signifikante Differenz zwischen der Änderung des Körpergewichtes bei Verabreichung von D-Penicillamin oder Levamisol und derjenigen bei der Kontrolle auf. Dagegen wurde bei Verabreichung der Verbindungen (I) in einer Dosis von 0,05 µg/Tier eindeutig eine Zunahme des Körpergewichtes, verglichen mit der Kontrolle, festgestellt, unabhängig von der Abnahme der Schwellung der Pfote, und ausserdem wurde eine aussergewöhnliche systemische Verbesserung der Erkrankungen beobachtet.

Beispiel 2

Effekt auf durch Carrageen induzierte Ödeme

Fünf 7 bis 8 Wochen alte SD-Ratten mit einem Gewicht von etwa 150 g wurden als eine Gruppe verwendet. Eine 1%-Dispersion von Carrageen wurde intrakutan in den Fussballen der rechten Hinterpfote in einer Dosis von 0,1 ml/Ratte injiziert. Das Volumen der Pfote, der Carrageen injiziert worden war, wurde 6 Stunden lang gemessen durch Quecksilberplethysmographie und aus den dabei erhaltenen Messungen wurden die durch Carrageen induzierten Ödeme ermittelt. Die Verbindung Nr. 3 wurde 30 Minuten lang vor der Injektion der Carrageendispersion oral verabreicht. Die Ergebnisse sind in der Fig. 8 dargestellt.

Wie aus der Fig. 8 ersichtlich, führte die Verbindung Nr. 3 zu keiner antiinflammatorischen Wirkung auf die durch Carrageen induzierten Ödeme bei einer Dosis von 0,005 bis 0,05 µg/Tier. Aus dieser Tatsache ist zu entnehmen, dass die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen (I) eher durch ihre immuno-modulierende Wirkung als durch ihre antiinflammatorische Wirkung gezeigt werden können.

Beispiel 3

Effekt auf die PFC-Ansprechempfindlichkeit
in der Milzzelle von Mäusen

Unter Verwendung von Milzzellen von Balb/c-Mäusen wurden die Effekte der Verbindungen Nr. 1, 2, 3, 9 und 10 auf die PFC (Plaue-bildenden Zellen)-Ansprechempfindlichkeit gegenüber SRBC (rote Blutkörperchen vom Schaf) untersucht.

1×10^7 Milzzellen von Balb/c-Mäusen wurden zusammen mit SRBC und der zu untersuchenden Verbindung in einem RPMI-1640-Medium, das 10% Rinderfetalerum enthielt, nach dem Verfahren von Marbrook 4 Tage lang in einem CO₂-Inkubator bei 37 °C inkubiert. Die Anzahl der direkten PFC wurde nach dem Verfahren von Jerne gemessen (vgl. «Science», Band 140, S. 405, 1963). Die Ergebnisse sind in der Fig. 9 dargestellt. In Bezug auf die Anti-SRBC-PFC-Ansprechempfindlichkeit zeigten die Verbindungen (I) eine Zweiphasenwirkung, d.h. eine Aktivierung in einer niedrigeren Dosis und eine Hemmung in einer höheren Dosis.

Beispiel 4

Effekt auf die Blastogenese in einer Milzzelle
von Mäusen

Unter Verwendung von Milzzellen von Balb/c-Mäusen wurden die Effekte der Verbindungen Nr. 1, 2, 3, 9 und 10 auf die durch LPS als Mitogen stimulierte Blastogenese untersucht.

Zusammen mit dem Mitogen und der zu untersuchenden Verbindung wurden 1×10^5 Milzzellen von Balb/c-Mäusen in einem RPMI-1640-Medium, das 10% Rinderfetalerum enthielt, auf einer Mikrokulturplatte in einem CO₂-Inkubator 48 Stunden lang inkubiert. Es wurden 0,5 Mikrocurie ³H-Thymidin (³H-TdR) zugegeben. Nach weiterem 18-stündigem Inkubieren wurden die Zellen in einem automatischen Zellensammler (Lab Mash: eingetragenes Warenzeichen) gesammelt und die Radioaktivität der in die Zellen eingebauten ³H-TdR wurde gemessen. Die Ergebnisse sind in der Fig. 10 dargestellt. Die Verbindungen (I) unterdrückten aussergewöhnlich gut die durch LPS, B-Zellen-Mitogen stimulierte Plastogenese in einer Konzentration von 20 µg/ml.

Beispiel 5

Akute Toxizität

8 männliche, 5 bis 6 Wochen alte ddY-Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g wurden als eine Gruppe verwendet. Eine 5%-Suspension der zu untersuchenden Verbindung in Gummiarabicum wurden unter Verwendung einer Magensonde intraperitoneal, intravenös oder oral verabreicht. Die Tiere wurden 7 Tage lang beobachtet. Die Anzahl der toten Tiere wurde gezählt und die LD₅₀-Werte wurden nach dem Verfahren von Van der Wärdin errechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle II dargestellt.

Tabelle II

Verbindung Nr.	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht)		
	i.p.	i.v.	p.o.
1	23.4	6.25	> 1 400
2	51.0	8.50	> 1 400
3	100	12.0	> 1 400
9	120	13.5	> 1 400
10	300	45.2	> 1 400

Die LD₅₀-Werte der Verbindungen (I) betrugen 23,4 bis 300 mg/kg i.p. und mehr als 1,4 g/kg p.o. Wenn man berücksichtigt, dass die Verbindungen (I) in einer Dosis von

0,05 µg/Tier wirksam sind in Bezug auf die Hemmung der Adjuvans-Arthritis, wie in Beispiel 1 angegeben, so ergibt sich daraus, dass die Verbindungen (I) Immunomodulatoren mit einem ausserordentlich breiten Sicherheitsspielraum darstellen.

Beispiel 6
Klinischer Test

1.) Fall 1

Ein 47 Jahre alter Patient wurde mit der Verbindung Nr. 3 behandelt. Er hatte seit 3 Jahren Rheumatoid-Polyarthritis und klagte über heftige Schmerzen an der rechten Articulatio coxae. Der Zustand wurde auch durch Injizieren von 25 mg Shiozol (eingetragenes Warenzeichen) 2 mal wöchentlich nicht verbessert.

Dem obengenannten Patienten wurde die Verbindung Nr. 3 in einer Dosis von 50 µg einmal täglich vor dem Essen oral verabreicht. Nach 5 Tagen waren die Steifheit am Morgen und die systemische Abgespanntheit gebessert und die Entzündung an der Articulatio coxae am Handgelenk und die heftigen Schmerzen waren fast verschwunden. Am Morgen des 7. Tages konnte der Patient vom Krankenbett aufstehen und leicht die Treppen hinuntergehen. Der erfindungsgemässe Immunomodulator wies somit einen ausgezeichneten therapeutischen Effekt ohne Nebenwirkungen auf.

2.) Fall 2

Ein 57 Jahre alter Patient wurde mit der Verbindung Nr. 3 behandelt. Er litt seit 8 Jahren an Rheumatoid-Polyarthritis. Der Zustand wurde noch schlechter durch die Behandlung unter Verwendung eines Suppositoriums von Shiozol (eingetragenes Warenzeichen) und von Indometacin. Er litt an einem Magengeschwür, Urticaria und Diarrhoe als Nebenwirkung der verwendeten Arzneimittel. Er klagte ständig über Schmerzen an jedem Tag und war an sein Bett gefesselt oder konnte ohne Krücken nicht laufen.

Dem obengenannten Patienten wurde die Verbindung Nr. 3 in einer Dosis von 100 µg einmal täglich vor dem Essen oral verabreicht. Nach 3 Tagen waren die systemische Erkrankung und die Steifheit am Morgen gebessert. Nach 5 Tagen war die Entzündung an den Gelenken gebessert und es war nicht mehr erforderlich, das Suppositorium von Indometacin zu verabreichen und der Patient schlief gut. Nach 7 Tagen wurde die Verbindung Nr. 3 zweimal wöchentlich oral verabreicht. Nach 3 Wochen war die Schwellung an den Gelenken gebessert und der Patient konnte laufen. Es wurde keine Nebenwirkung festgestellt.

Beispiel 7

Unter Verwendung der Verbindungen Nr. 1 bis 10 als Wirkstoff wurden Immunomodulatoren in Form verschiedener Präparate wie folgt hergestellt:

1.) Tabletten

Auf übliche Weise wurden Tabletten mit der nachstehend angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Komponente	mg/Tablette
Wirkstoff	0,05
Lactose	79,95
Maisstärke	62,50
Saccharosefettsäureester	7,50
insgesamt	150

Im Falle von Magenüberzugstabletten wurden die obigen Tabletten mit einem 5 gewichtsprozentigen Überzug aus Tc-5 (Hydroxypropylmethylcellulose, hergestellt von der Firma Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) versehen, danach wurde ein Zuckerüberzug aufgebracht. Im Falle von enterischen Überzugstabletten wurden die obigen Tabletten ausserdem mit einem 10 Gew.-%-Überzug aus HP-55 (Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, hergestellt von der Firma Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) versehen, anschliessend wurde ein Zuckerüberzug aufgebracht.

2.) Kapseln

Auf übliche Weise wurden Kapseln mit der nachstehend angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Komponente	mg/Kapsel
Wirkstoff	0,05
Lactose	146,95
Saccharosefettsäureester	3,00
insgesamt	150

3.) Pulver

Auf übliche Weise wurde ein Pulver mit der nachstehend angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Komponente	mg/Tütchen
Wirkstoff	0,05
Lactose	499,95
insgesamt	500

4.) Suppositorium

Auf übliche Weise wurden zwei Arten von Suppositorien mit den nachstehend angegebenen Zusammensetzungen hergestellt:

Suppositorium A

Komponente	mg/Suppositorium
Wirkstoff	0,05
Polyäthylenglykol (Nr. 1000)	1440
Polyäthylenglykol (Nr. 4000)	59,95
insgesamt	1500

Suppositorium B

Komponente	mg/Suppositorium
Wirkstoff	0,05
Witepsol H-15*	1280
Witepsol H-80*	319,95
insgesamt	1600

* Mischung aus einem Triglycerid und Monoglycerid, hergestellt von der Firma Dynamit Nobel, Chemicals, Witepsol: eingetragenes Warenzeichen.

5.) Sirup

Auf übliche Weise wurde ein Sirup mit der nachstehend angegebenen Zusammensetzung (Dosierung pro Verabreichung: 50 µg/5 ml) hergestellt:

Komponente	Gehalt/100 ml
Wirkstoff	1 mg
Zucker	60 g
Glycerin	10 g
Natriumcitrat	0,1 g
Natriumbenzoat	0,3 g
Saccharinnatriumsalz	0,1 g
destilliertes Wasser	geeignete Menge

FIG. 1

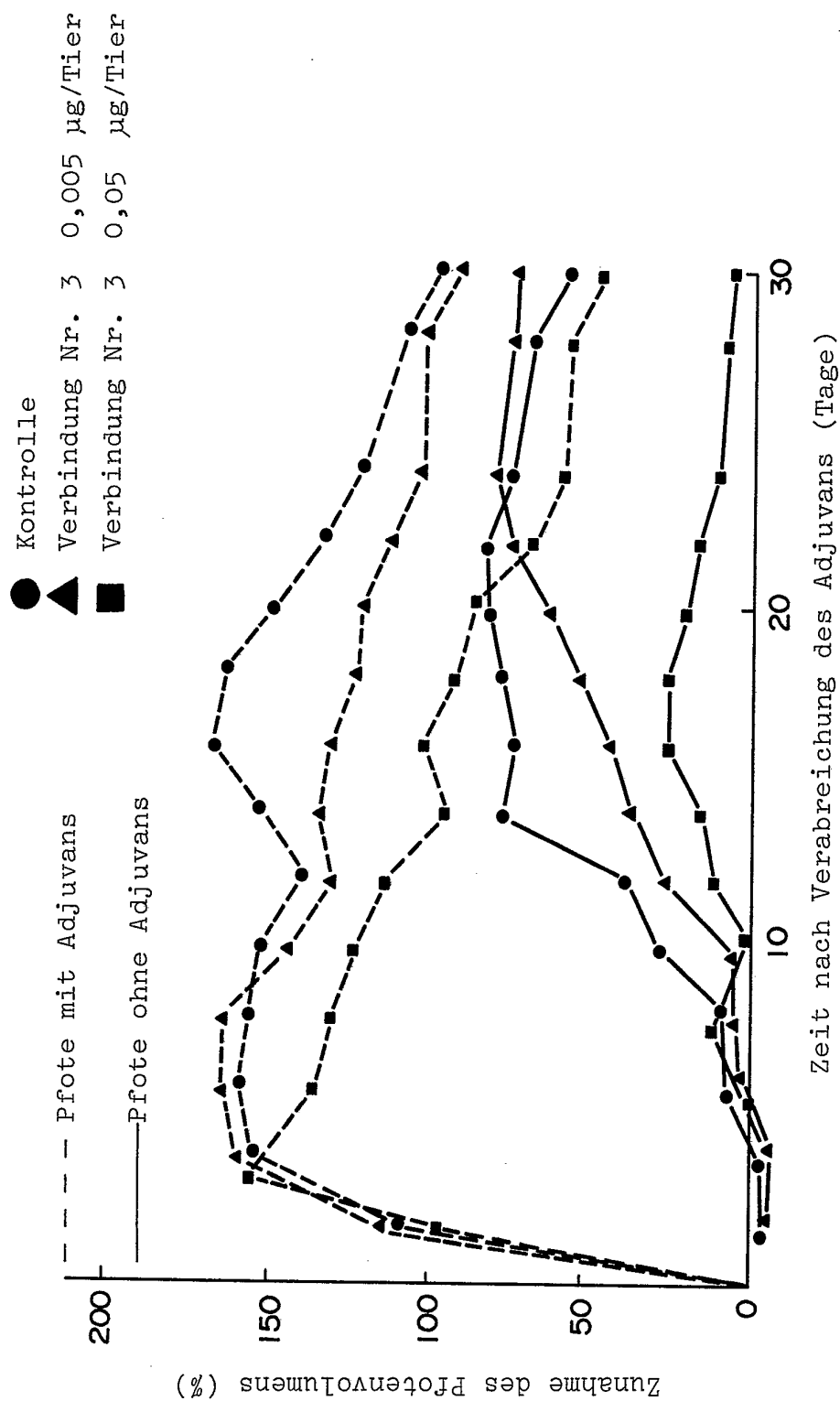


FIG. 2

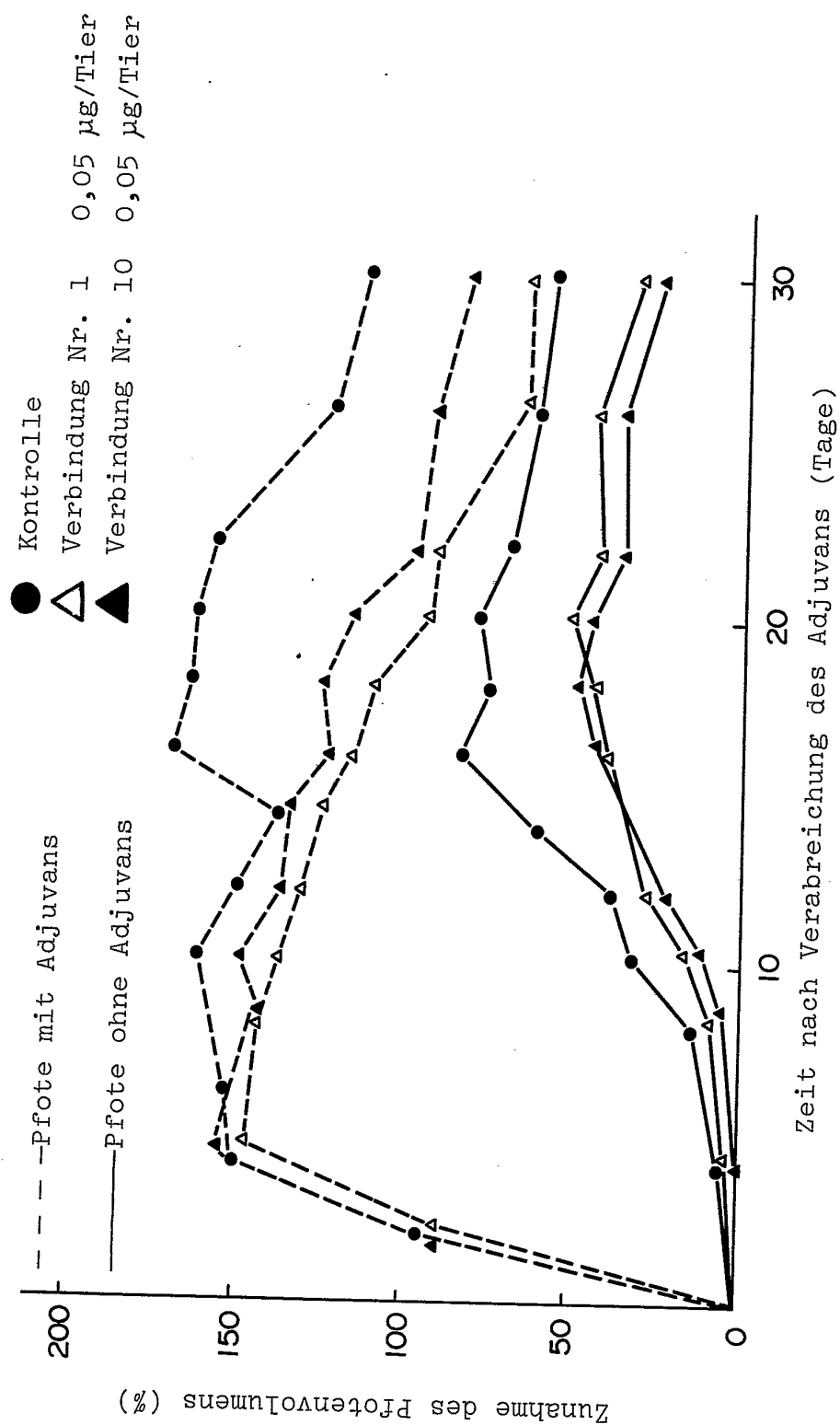


FIG. 3

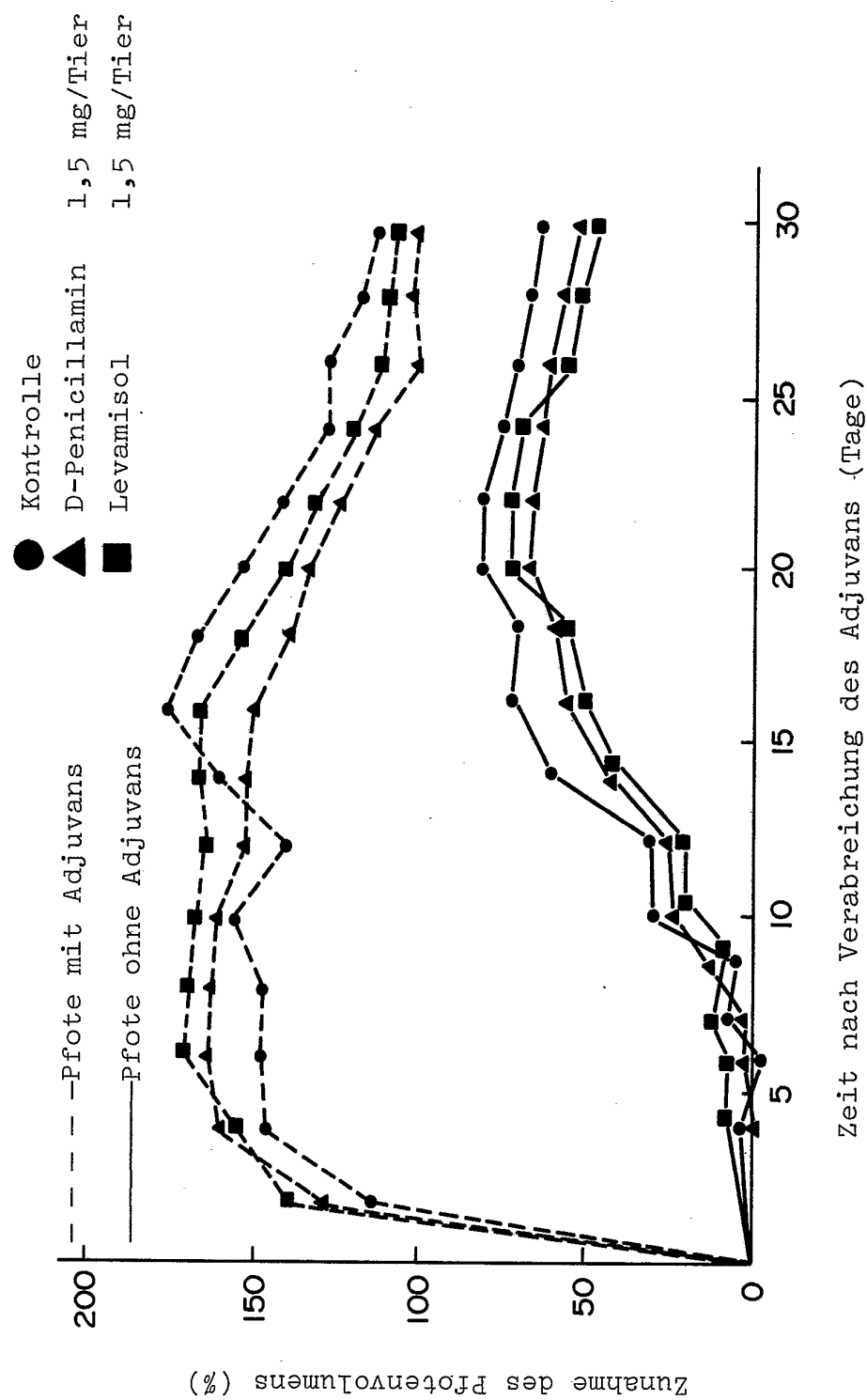


FIG. 4

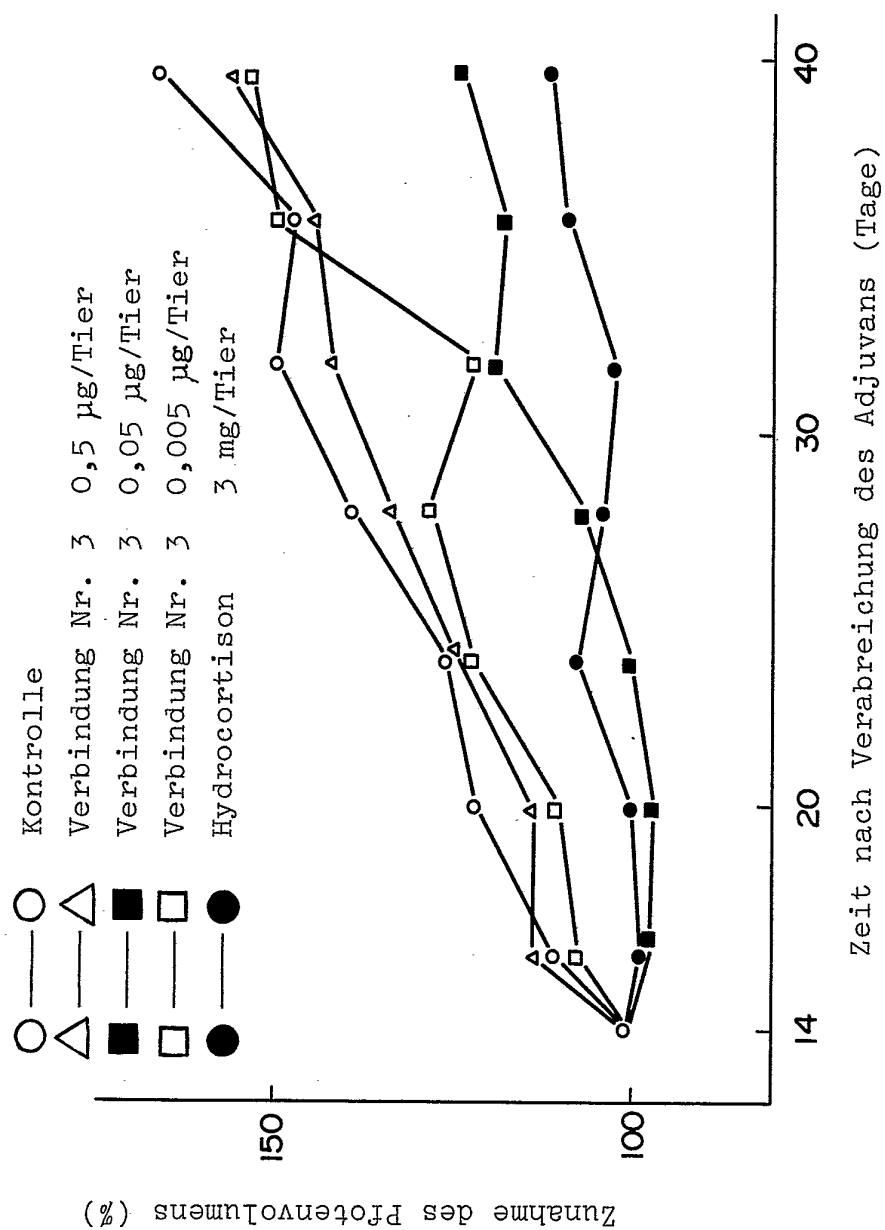


FIG. 5

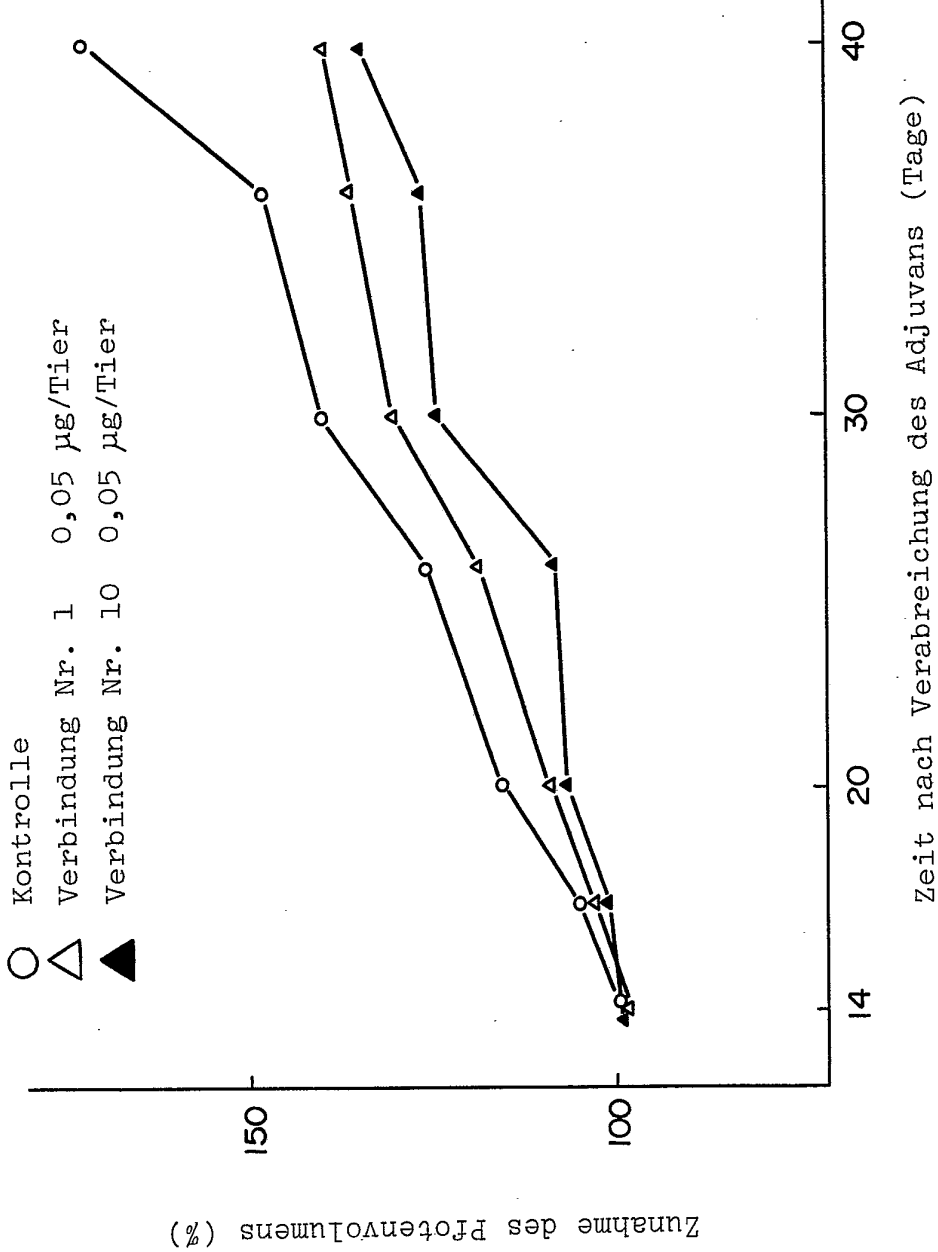


FIG. 6

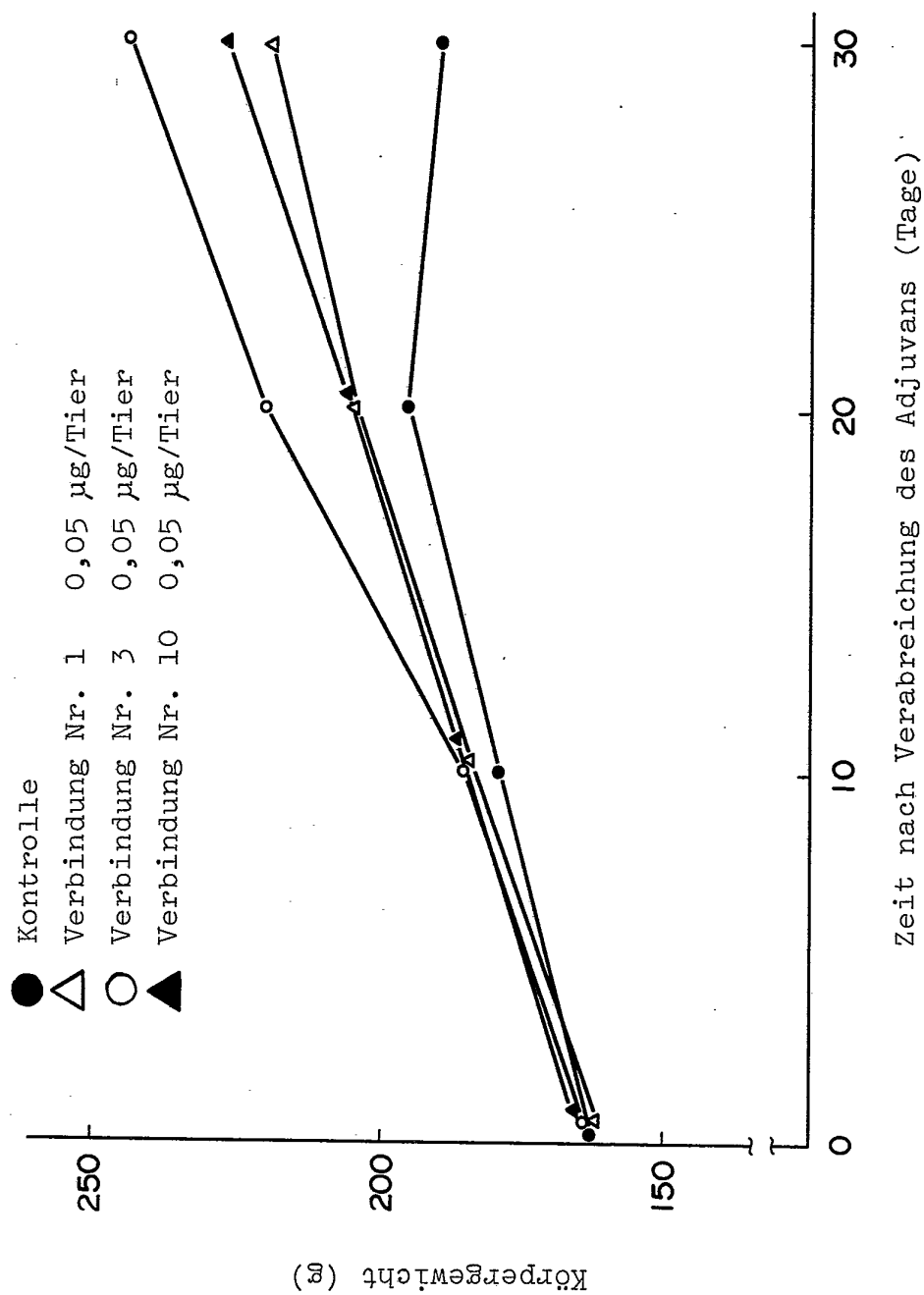
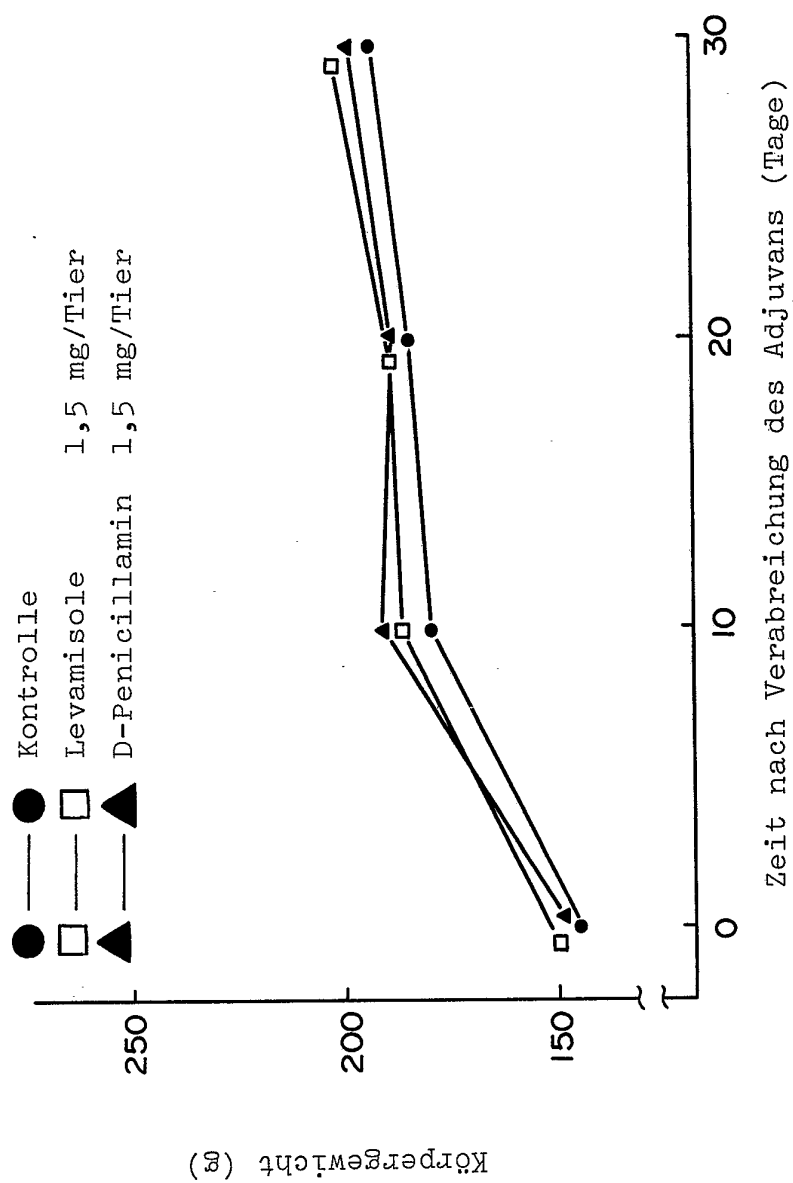


FIG. 7



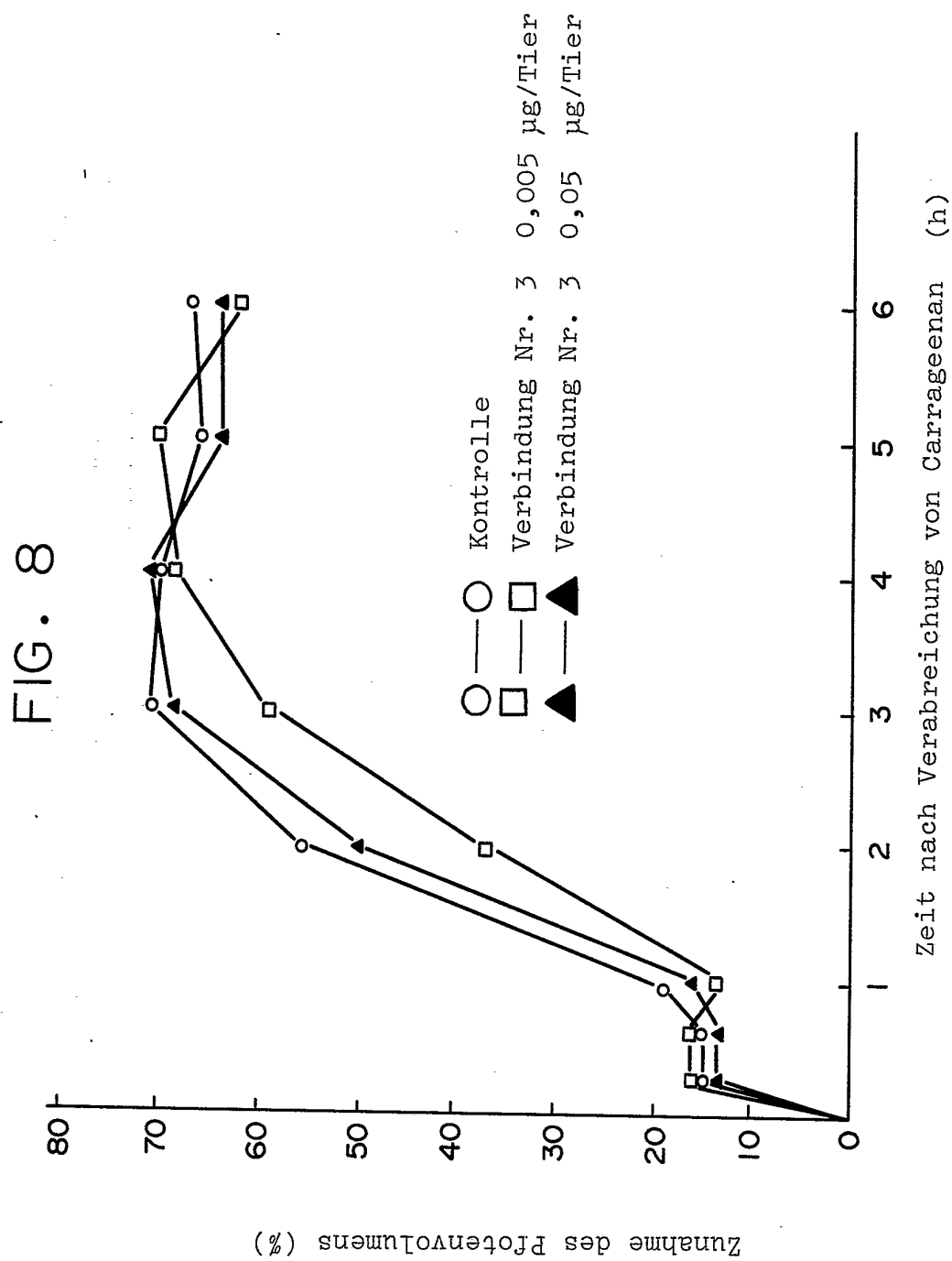


FIG. 9

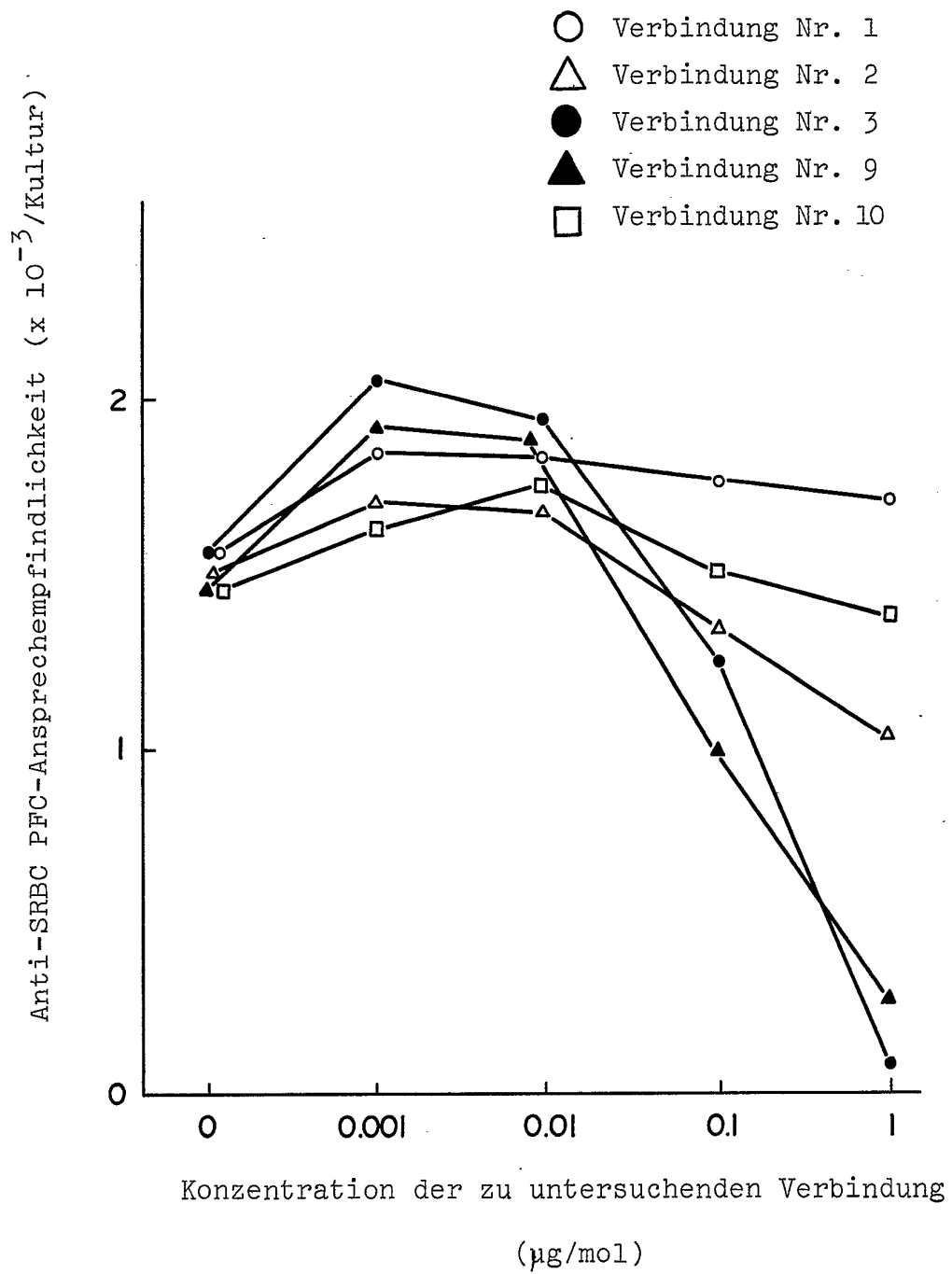


FIG. 10

