

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-519469

(P2004-519469A)

(43) 公表日 平成16年7月2日(2004.7.2)

(51) Int. Cl. 7

F 1

テーマコード(参考)

A 61 K 31/381

A 61 K 31/381

4 C 08 4

A 61 K 45/00

A 61 K 45/00

4 C 08 6

A 61 P 25/00

A 61 P 25/00

C 07 D 333/58

C 07 D 333/58

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2002-562339 (P2002-562339)	(71) 出願人	503269210 ノイ, インゴ・エス N E U, I n g o, S. ドイツ国、71116 グレートリンゲン 2 (ローラオ)、イム・アカーツィエン ハイン 4/1
(86) (22) 出願日	平成14年1月23日 (2002.1.23)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月28日 (2003.7.28)	(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(86) 國際出願番号	PCT/EP2002/000653	(72) 発明者	ノイ, インゴ・エス ドイツ国、71116 グレートリンゲン 2 (ローラオ)、イム・アカーツィエン ハイン 4/1
(87) 國際公開番号	W02002/062332		
(87) 國際公開日	平成14年8月15日 (2002.8.15)		
(31) 優先権主張番号	101 03 506.3		
(32) 優先日	平成13年1月26日 (2001.1.26)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

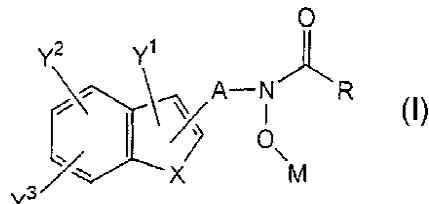
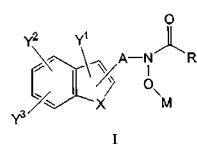
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】多発性硬化症を処置するための医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、一般式 I で示される化合物および/またはその薬学的に許容され得る塩の、ヒトにおける多発性硬化症の処置用の医薬組成物を調製するための活性有効成分としての使用に関する：

【化4】



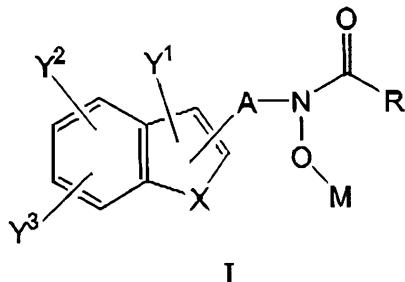
(式中、Xは、NCH₃、OまたはSを表し、Aは、非置換C₁₋₄アルキレン、またはCH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃およびCH(CH₃)₂から独立して選択される置換基で一置換もしくは多置換された置換C₁₋₄アルキレンを表し、Mは、H；ベンゾイル；非置換C₁₋₁₂アルカノイル；CH₃、CH₂CH₃、FおよびClから独立して選択される置換基で一置換もしくは多置換された置換C₁₋₁₂アルカノイル；非置換C₁₋₁₂アルキル；ま

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I で示される化合物および/またはその薬学的に許容され得る塩の、ヒトにおける多発性硬化症の処置用の医薬組成物を調製するための活性有効成分としての使用：

【化 1】



10

20

20

30

40

50

〔式中、

X は、 NCH_3 、 O または S を表し、A は、 非置換 C_{1-4} アルキレン、 または CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から独立して選択される置換基で一置換もしくは多置換された置換 C_{1-4} アルキレンを表し、M は、 H ；ベンゾイル；非置換 C_{1-12} アルカノイル； CH_3 、 CH_2CH_3 、 F および Cl から独立して選択される置換基で一置換もしくは多置換された置換 C_{1-12} アルカノイル；非置換 C_{1-12} アルキル；または CH_3 、 CH_2CH_3 、 F および Cl から独立して選択される置換基で一置換もしくは多置換された置換 C_{1-12} アルキルを表し、R は、 CH_3 、 CH_2CH_3 または NR^1R^2 を表し、ここで、 R^1 および R^2 は、独立して、 H 、 CH_3 または CH_2CH_3 を表し、Y¹、Y² および Y³ は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 F および Cl から独立して選択される]。

【請求項 2】

M が H を表す、請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

Y¹、Y² および Y³ の少なくとも 2 個が H を表す、請求項 1 または 2 記載の使用。

【請求項 4】

A が CH_2 または CHCH_3 を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 5】

X が S を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 6】

一般式 I で示される化合物が、

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) アセトアミド、

1 - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) - 1 - ヒドロキシ尿素、

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) - N - メチル尿素

、

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) - N , N - ジメチル尿素、

N - ヒドロキシ - N - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルメチル尿素、

N - ヒドロキシ - N - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルメチル - N - メチル尿素、

N - ヒドロキシ - N - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルメチル - N , N - ジメチル尿素

、

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 3 - イルエチル) アセトアミド、

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 3 - イルエチル) 尿素、

N - ヒドロキシ - N - [1 - (3 - メチルベンゾ [b] チエン - 2 - イル) エチル] 尿素
、および

N - ヒドロキシ - N - [1 - (5 - フルオロルベンゾ [b] チエン - 2 - イル) エチル]
尿素

より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 7】

医薬組成物が、さらに 1 種以上の薬学的に許容され得る担体および / または 1 種以上の毒性学的に安全な補助剤を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 8】

医薬がさらに活性有効成分を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の使用。 10

【請求項 9】

医薬が、以下の形態：吸入治療剤の形態、経皮吸收治療システムの形態、胃腸治療システムの形態、錠剤、カプセル剤、糖衣剤、液剤、懸濁剤、発泡錠、軟膏剤、懸濁剤、乳剤、香膏剤、硬膏剤または投薬エーロゾルのうちの一つで調製される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 10】

活性有効成分の濃度が、0.001 ~ 2.0 mg / 用量に達する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 11】

活性有効成分の濃度が、0.01 ~ 2.0 mg / 用量に達する、請求項 10 記載の使用。 20

【請求項 12】

活性有効成分の濃度が、0.1 ~ 1.0 mg / 用量に達する、請求項 10 記載の使用。

【請求項 13】

医薬が、1 日 1 ~ 5 回の投薬量用に調製される、請求項 1 ~ 12 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒトにおける多発性硬化症の処置用の医薬組成物を調製するための有機化合物の使用に関する。 30

【0002】

発明の背景

多発性硬化症（散在性脳脊髄炎）（M S）は、最も頻繁に起こる神経性疾患の一つである。その原因はいまだ不明である。今日まで、原因療法は得られていないが、この疾患の影響を緩和するための多くの試みが行われてきている。それによって、発病によるM S の悪化をコルチゾン製剤で処置することが、時間的に限られているが有用であることが、確認されている。

【0003】

M S の再発予防のためにイムレック [Imurek (登録商標)] のような免疫抑制に有効な薬剤を使用したり、免疫調整のためにベータフェロン [Betaferon (登録商標)] のような - インターフェロン製剤を用いたり、強力な処置が試みられたにもかかわらず、M S の進行を阻止するための説得性のあるような成功は、いまだ得られていない。 40

【0004】

北欧、カナダおよび合衆国の北部諸州では、M S は、中枢神経系の最も頻繁に起こる進行性の疾患である。発病する年齢は 20 ~ 40 歳であり、女性は男性よりわずかに頻繁にこの病気に襲われる。

【0005】

M S の慢性炎症反応は、免疫系の細胞性要素と液性要素との間の複雑な相互作用、内皮細胞上の接着分子および炎症性細胞、ならびに炎症の低分子メディエーター系によって特徴付けられる。炎症のメディエーターの中で、サイトカインが重要な役割を演じている。

【0006】

MSの症状は変化に富み、前駆段階、とりわけ偽神経衰弱症状において、大脳神経不全（球後視神経炎、眼筋麻痺、断節言語）、痙性麻痺、小脳の症状、感覚異常、膀胱および直腸の機能不全が挙げられ；多幸症、二次的な痴呆の発生もあり得る。

【0007】

徹底的な研究にもかかわらず、慢性的な炎症の発生の原因は不明確なままである。本質的な病原論的メカニズムは、この20年間に於いて、患者における病理学的・解剖学的および免疫学的研究により、ならびにMSの動物モデル、実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）を用いた実験研究により解明することができた。ミエリン抗原に対する自己免疫反応を仲介するT-細胞が、重要な役割を演ずることから出発している。

【0008】

MSの原因が今日までなお不明のままであることから、この疾患の処置に常に問題があることが分かってきている。MS治療の議論の余地のある状況（Bauer, H.I.: "Nervenarzt", 54, 1983, 400-405）が、伝統的でない方法、および門外漢による方法を含む、少なくとも時々医薬において行われてきた処置における100を超える試みにおいて、明らかにされてきた。

【0009】

何人かの著者は、感染によるMSの原因を前提としており、一つの仮説は、ウイルスが意義のある役割を演じ得ることを想定している。ウイルス感染を想定した場合、治療剤、特にアマンタジンまたはメチサゾンの投与は、説得性のある結果を示さなかった。インテフェロンの使用もまた多くの場合議論されてきたが、しかしながら、その処置の結果は病気の進行に関して説得性がなかった。

【0010】

処置の他の原理は、代謝理論に基づく。可能性があるタンパク質代謝障害の仮説は、健常人において見出しえない生物由来のアミンのいくつかの存在に基づく。

【0011】

代謝仮説は、より低いMS罹患率が植物油または魚のより多量の消費があるときに観察されることから、高不飽和脂肪酸（オメガ-脂肪酸）を用いた試験に基づく。

【0012】

他の研究は、MS患者において、この疾患の発病中に有意に増加する、血小板の凝集に基づく。これは、凝集阻害治療物質を用いた処置試験につながっている。

【0013】

最終的に、急性早期に、発病の対応する時期の強度および持続時間を弱めることができる治療法において、コルチコステロイドおよび免疫抑制剤を使用する試みが組み込まれた。ACTHなどのコルチコステロイドの大きな副作用により、この適用がさらなる発病を予防することはできず、使用時間において制限された適用が可能なだけである。現在、発病中のコルチゾン製剤によるパルス療法が受け入れられている。

【0014】

上記の療法以外に、鍼、特別食、ビタミン大量投与治療などを含む、多くの伝統的でない方法が試みられている。さらに、15～25年前、酸素超過圧治療が広まった（B. Fisher, New England J. Med., 303, 1983, 181-186）。

【0015】

一方、MSの研究および治療の困難性は、疾患の原因およびエリシターが不明である事実による。医薬を試験するための動物モデル、実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）があるが、しかしながら、その結果をヒトに自動的に転用することはできない。

【0016】

Acta Neurol. Scand. 75, 1987, 361-363 (Neuら)において、イオノファーA23187との反応における、好中球からの、および血小板と好中球との懸濁液からのロイコトリエンの遊離が測定された。この科学的研究の結果に基づいて、スルフィドペプチドロイコトリエンがMSにおける静脈周囲の脱髓巣の形成に関与し得ることが前提とされた。そこでは、さらに、これらの結果が、EAE試験におけるより多くのMS患者に対して、そして

10

20

30

40

50

他の神経学的疾患との比較において確認されれば、医薬によるロイコトリエン産生の抑制が有望な治療上の構想となり得ることが記述されている。この文献の情報から、科学的観察は代表的な数の患者について行われず、そのため結論を出すのが不可能であったという結論が出された。他の神経学的疾患との比較が提案されたにもかかわらず、これら疾患の正確な発生は与えられなかった。さらに、EAE 動物における試験は、これらの試験系の結果が、MS 患者に制限された範囲でのみ転用され得ることが知られているにもかかわらず、必須であると考えられた。これは、結局は、例えば、EAE 動物試験において有望な適応を示したが、MS 患者の処置において説得性がなかった、代謝拮抗剤のアゾチオブリン [Imurek (登録商標)] に対して再度確認された。

【0017】

10

さらに、ロイコトリエン生合成阻害剤およびロイコトリエン受容体アンタゴニストを用いた薬学的遮断を介して、MS の進行に対して影響を及ぼす試みがなされた。動物モデルにおいて、ロイコトリエン阻害化合物およびスルホサラシンを用いたロイコトリエン C₄ の薬学的遮断を介して、MS の炎症反応を抑制することは可能であった。動物モデルにおいて成功したこれらのスルホサラシン [Azulfidine (登録商標)] が、臨床試験において MS 患者に対して試験された。合衆国とカナダで実施された二重盲試験での Azulfidine (登録商標) を用いた処置の最初の 18 カ月において、格別に有利な効果が証明された。しかし、試験終了の 3 年後では、この効果はもはや証明されなかった。ここで、動物に対する試験系の結果の MS 患者への制限された転用可能性の問題が、再度みられた。

【0018】

20

ロイコトリエン阻害物質を使用する、さらなる研究もまた試みられた。この研究では、リュウマチ性多発関節炎、気管支喘息および潰瘍性大腸炎を処置するために主に使用される、芳香性樹脂の成分のボスウェリア酸 (Boswellia serrata) が試験された。良好なロイコトリエン阻害効果が、インビトロで観察された。しかし、ボスウェリア酸の動物実験研究では、成功は得られなかった。したがって、MS 患者での処置の試みは無駄であった。

【0019】

要約すると、MS の有効な治療において、特定の活性成分を使用できる決定的な方法を、文献においては見出せなかったことが示された。

【0020】

30

発明の目的

したがって、本発明の目的は、ヒトにおける MS の処置用の医薬組成物を調製するための、有効成分を提供することである。

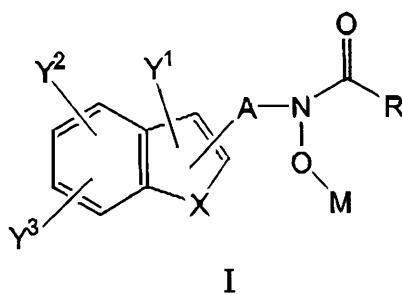
【0021】

発明

本発明の目的は、活性有効成分として、一般式 I で示される化合物および / またはその薬学的に許容され得る塩の、ヒトにおける多発性硬化症の処置用の医薬組成物を調製するための使用により解決される：

【0022】

【化 2】



【0023】

〔式中、

40

50

X は、 NCH_3 、 O または S を表し、

A は、 非置換 C_{1-4} アルキレン、 または CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から独立して選択される置換基で一置換もしくは多置換された置換 C_{1-4} アルキレンを表し、

M は、 H ; ベンゾイル ; 非置換 C_{1-12} アルカノイル ; CH_3 、 CH_2CH_3 、 F および C 1 から独立して選択される置換基で一置換もしくは多置換された置換 C_{1-12} アルカノイル ; 非置換 C_{1-12} アルキル ; または CH_3 、 CH_2CH_3 、 F および C 1 から独立して選択される置換基で一置換もしくは多置換された置換 C_{1-12} アルキルを表し、

R は、 CH_3 、 CH_2CH_3 または NR^1R^2 を表し、 ここで、 R^1 および R^2 は、 独立して、 H、 CH_3 または CH_2CH_3 を表し、

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は、 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 F および C 1 から独立して選択される】
。

【 0 0 2 4 】

驚くべきことに、一般式 I で示される化合物ならびに / あるいはその薬学的に許容され得る塩および / または水和物を、多発性硬化症に罹った患者に投与した際、発病の頻度および慢性的な進行が抑えられたことが見出された。この結果は、MS およびそれに罹ったヒトの原因、徴候および性質が不明であるかまたは非常に複雑であるので、予想されなかつた。

【 0 0 2 5 】

好適に使用される本発明による式 I の化合物は、式中、独立して、またはひとつもしくはいくつかの組み合わせで、

M が、 H を表し、

Y^1 、 Y^2 および Y^3 の少なくとも 2 個が、 H を表し、

A が、 CH_2 または CHCH_3 を表し、 そして

X が S を表す、

化合物を含む。

【 0 0 2 6 】

本発明に従って使用される活性有効成分は、それ自体で、および / またはその薬学的に許容され得る塩の形態で使用することができる。

【 0 0 2 7 】

立体的異性体、例えば、光学異性体または配座異性体、あるいは本発明の化合物の水和物および錯体が存在する場合は、本発明はそれらの各々およびすべてを含む。本発明の化合物、およびその同一物の調製方法は、例えば、US - PS 4 8 7 3 2 5 9 に開示されている。

【 0 0 2 8 】

本発明に従って使用される一般式 I の化合物の例示は、以下である：

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) アセトアミド、

1 - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) - 1 - ヒドロキシ尿素、

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) - N - メチル尿素、

、 N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) - N , N - ジメチル尿素、

N - ヒドロキシ - N - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルメチル尿素、

N - ヒドロキシ - N - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルメチル - N - メチル尿素、

N - ヒドロキシ - N - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルメチル - N , N - ジメチル尿素、

、 N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 3 - イルエチル) アセトアミド、

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 3 - イルエチル) 尿素、

N - ヒドロキシ - N - [1 - (3 - メチルベンゾ [b] チエン - 2 - イル) エチル] 尿素

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] フラ - 2 - イルエチル) アセトアミド、

10

30

40

50

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] フラ - 2 - イルエチル) 尿素、
 N - ヒドロキシ - N - [1 - (1 - メチルインドール - 3 - イル) エチル] アセトアミド
 、
 N - ヒドロキシ - N - [1 - (1 - メチルインドール - 3 - イル) エチル] 尿素、
 N - ヒドロキシ - N - [1 - (1 - メチルインドール - 3 - イル) エチル] - N - メチル尿素、
 N - ヒドロキシ - N - [1 - (5 - クロロベンゾ [b] フラ - 2 - イル) エチル] 尿素、
 および
 N - ヒドロキシ - N - [1 - (5 - フルオロルベンゾ [b] チエン - 2 - イル) エチル] 尿素。
 10

【 0 0 2 9 】

N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) アセトアミド、
 1 - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) - 1 - ヒドロキシ尿素、
 N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) - N - メチル尿素
 、または
 N - ヒドロキシ - N - (1 - ベンゾ [b] チエン - 2 - イルエチル) - N , N - ジメチル尿素

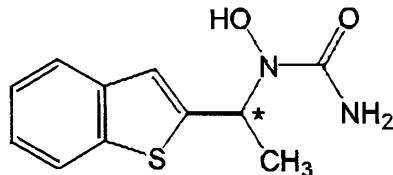
の、本発明に従った使用が好ましい。

【 0 0 3 0 】

特に、下記の、ジレウトン (Zileuton) とも名付けられた、 1 - (1 - ベンゾ [b] チエ 20
 ン - 2 - イルエチル) - 1 - ヒドロキシ尿素の、本発明に従った使用が好ましい：

【 0 0 3 1 】

【 化 3 】



【 0 0 3 2 】

ジレウトンは、R (+) および S (-) エナンチオマーのラセミ混合物として、またはその純粋なエナンチオマーの形態でのいずれかで使用することができる。ラセミ化合物の使用が好ましい。

【 0 0 3 3 】

通常、活性成分は、1用量あたり、0.001 ~ 2.0 mgの量で、好ましくは0.01 ~ 2.0 mgの量で、より好ましくは0.1 ~ 1.0 mgの量で、もっとも好ましくは600 mgの量で使用される。投与は、1日1 ~ 5回、好ましくは1日4回行う。

【 0 0 3 4 】

治療上の投与形態

一般式 I で示される化合物および / またはその薬学的に許容され得る塩を有する医薬組成物の調製、あるいは本発明に従った利用におけるそれらの使用は、従来の製薬技術的な方法により、慣用の方法で実施される。有利には、例えば、多様な効能と適用の形態に適切である医薬形態において、適切な、薬学的に許容され得る補助剤および / または担体物質と一緒に処理することである。医薬がさらなる活性有効成分を含む場合は、それもまた有利であり得る。

【 0 0 3 5 】

一つの重要な全身的な適用の形態は、錠剤、硬もしくは軟ゼラチンカプセル剤、糖衣剤、散剤、植込錠、マイクロカプセル剤、橢円形に圧縮された錠剤、顆粒剤、チュアブル剤、トローチ剤、チューインガム剤、サチエット (sachets) または丸剤の形態での、経口投与である。

10

30

40

50

【0036】

経口投与用の医薬組成物を調製するための補助剤として、例えば以下のものが使用される：非粘着剤および滑沢剤および分離剤、分散剤、例えば火炎分散二酸化ケイ素 (flammend isperses Siliciumdioxid)、崩壊剤、例えば多様な種類のデンプン、PVP、造粒剤としてのセルロースエステル、例えばEudragit (登録商標)、セルロースまたはCremophor (登録商標)を基礎として使用されるロウ状および／または重合物質。

【0037】

抗酸化剤、甘味剤、例えばサッカロース、キシリトールまたはマンニトール、矯味剤、芳香剤、保存剤、着色剤、緩衝物質、局所適用剤、例えば微結晶セルロース、デンプンおよびデンプン加水分解物 [例えば、Celutab (登録商標)] 、ラクトース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドンおよびリン酸二カルシウム、滑沢剤、賦形剤、例えばラクトースまたはデンプン、結合剤 (これは、ラクトース、デンプン、例えばコムギ、トウモロコシまたはコメデンプン、セルロース誘導体、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースの形態である)、あるいはシリカ、滑石、ステアリン酸塩、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、シリコン化タルク、ステアリン酸、セチルアルコール、水素化脂肪もまた使用してよい。

10

【0038】

皮膚への慣用の適用に関して、慣用の乳剤、ゲル、軟膏、クリームまたは混合相もしくは両親媒性エマルション系 (油／水 - 水／油混合相)、ならびにリポソームおよびトランスファーソームに言及することができる。

20

【0039】

例えば、補助剤または担体としては、アルギン酸ナトリウムが適切な基剤の調製のためのゲル化剤として、あるいはセルロース誘導体、例えばグアールガムまたはキサンタンガム、無機ゲル化剤、例えば水酸化アルミニウムもしくはベントナイト (いわゆるチキソトロピックゲル化剤)、ポリアクリル酸誘導体、例えばCarbopol (登録商標)、ポリビニルピロリドン、微結晶セルロース、またはカルボキシメチルセルロースが適している。さらに、両親媒性の低分子および高分子化合物、例えばリン脂質が考慮に値する。ゲルは、水を基剤としたヒドロゲルとして存在するか、あるいは、例えば低分子および高分子のパラフィン系炭化水素とワセリンとの混合物を基剤とした疎水性有機ゲルとして存在する。

30

【0040】

油／水および／または水／油の乳剤を調製するために、乳化剤として、アニオン性、カチオン性または中性界面活性剤、例えば、アルカリ石鹼、金属石鹼、アミン石鹼、硫酸化およびスルホン化化合物、逆性石鹼、高級脂肪アルコール、ソルビタンおよびポリオキシエチレンソルビタンの部分脂肪酸エステル、羊毛脂、ラノリン、あるいは他の合成品を使用してよい。

40

【0041】

親水性有機ゲルを、例えば、高分子ポリエチレングリコールを基剤にして調製することができる。これらのゲル状形態は洗い流すことができる。軟膏、クリームまたは乳剤を調製するために、脂質として、ワセリン、天然または合成のロウ、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、例えばモノ-、ジ- またはトリグリセリド、パラフィン油または植物油、硬化ヒマシ油またはヤシ油、ラード、合成脂肪、例えばカプリル酸、カプロン酸、ラウリン酸およびステアリン酸ベースのもの、あるいはトリグリセリド混合物、例えば、Miglycol (登録商標) を、脂肪状および／または油状および／またはロウ状成分の形態で使用する。

【0042】

pH値を調整するために、浸透圧に有効な酸および塩基、例えば塩酸、クエン酸、水酸化ナトリウム溶液、水酸化カリウム溶液、炭酸水素ナトリウム、さらに緩衝系、例えばクエン酸塩、リン酸塩、トリス緩衝剤またはトリエタノールアミンを使用してよい。

【0043】

50

安定性を高めるために、保存剤、例えば、安息香酸メチルもしくは安息香酸プロピル（パラベン）またはソルビン酸を加えてよい。

【0044】

さらなる局所適用形態として、パスタ剤、散剤または液剤に言及することができる。稠性付与剤として、パスタ剤は、固体の部分が極めて高い親液性および親水性の補助剤をしばしば含む。分散効果、流動性および潤滑特性を高め、そして集塊の形成を回避するため、散剤および局所適用性散剤は、例えば、希釈剤としての役目も果たす、コムギデンプンもしくはコメデンプンなどのデンプン、火炎分散二酸化ケイ素またはシリカを含んでよい。

【0045】

特に、硬膏剤を、多様な層および/または適切な補助剤と担体との混合に基づいて、より長いまたはより短い期間をかけて、制御された方法において活性有効成分を放出することができる経皮吸収システムとして製造されてよい。浸透を改善および/または促進することを目的に、そのような経皮吸収システムの製造に、膜透過を促進する物質、または透過促進物質、例えばオレイン酸、Arzone（登録商標）、アジピン酸誘導体、エタノール、尿素、プロピルグリコールを、適切な補助剤および担体、例えば溶媒、ポリマー成分と共に、例えばEutragit（登録商標）を基剤にして使用する。

【0046】

さらに、注射剤を投与してもよい。それらを、アンプルの形態で、あるいはいわゆる使用的用意ができている注射剤、例えば、調製注射器または使い捨て注射器として調製されるか、これに加えて反復採取用の隔壁付フラスコ中でも調製される。注射剤を、皮下（s.c.）、筋肉内（i.m.）、静脈内（i.v.）または皮内（i.c.）適用の形態で投与してよい。注射剤のそれぞれの適切な形態を、特に溶液、結晶懸濁液、ナノ粒子もしくはコロイド分散系、例えばヒドロゾルとして調製してよい。

【0047】

注射されるべき製剤を、濃縮物として調製し、これを水性等張性希釈液を用いて、所望の活性有効成分投薬量に調整してもよい。それらをさらに、粉末、例えば凍結乾燥物として製造し、次いで、これを、好ましくは適用前に、適切な希釈液に溶解または分散させてよい。

【0048】

注射可能製剤を調製する際の補助剤および担体として、水性滅菌液；pH値に影響を及ぼす物質、例えば有機および無機の酸および塩基ならびにその塩；pH値を調整する緩衝物質；等張化剤、例えば塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、グルコースおよびフルクトース；界面活性剤または表面活性剤および乳化剤、例えばポリオキシエチレンソルビタンの部分脂肪酸エステル〔Tween（登録商標）〕または例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル〔Cremophor（登録商標）〕；脂肪油、例えばピーナッツ油、大豆油およびヒマシ油、合成脂肪酸エステル；例えばオレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルおよび中性油〔Miglycol（登録商標）〕；重合性補助剤、例えばゼラチン、デキストラン、ポリビニルピロリドン；溶解力を増大させる有機溶媒の添加剤、例えばプロピレングリコール、エタノール、N,N-ジメチルアセトアミド、プロピレングリコール；錯化剤、例えばクエン酸塩および尿素；保存剤、例えばベンゼン酸ヒドロキシプロピルおよびメチルエステル、ベンゼンアルコール；抗酸化剤、例えば亜硫酸ナトリウム；ならびに安定化剤、例えばEDTAが考慮に値する。

【0049】

当業者は、処方の規則および規制ならびに薬学および物理学的原理を基礎にした手法に従って、それぞれ適切な形態の医薬を、容易に認識および調製することができる。

【0050】

Zyflo（商標）Filmtab（登録商標）錠の形態でのジレウトンの使用は、特に有利であることが証明されている。この物質は、成人および12歳以上の子供において、喘息の予防および慢性喘息の治療に適応があり、合衆国ではこの適応について許可されている。合衆国のアボット研究所により、ヒトの多発性硬化症の処置用に流通されているようなZyflo（

10

20

30

40

50

商標) Filmtab(登録商標)錠を調製するためのジレウトンの使用もまた、本発明に含まれている。

【0051】

実験の部

治験において、臨床的に活動性のMSを有する患者15名を、ジレウトンを用いて処置した。この処置をしていないMS患者15名を対照とした。Zyflo(商標)Filmtab(登録商標)の1錠を各々に1日4回投与した。この研究は3年の期間を有した。この処置を伴わないMS患者15名と比較すると、ジレウトンを用いて処置されたMS患者においては、発病の頻度および慢性的な進行は低減した。

【0052】

治療効果を証明するために、脳の核磁気共鳴分光学を、造影剤Magnevist(登録商標)を使用して、6ヶ月ごとに実施し、その結果、炎症の中心の血色のよさまたは鋭さ(病勢の盛んなところ)を客観化することができた。ジレウトンを用いて処置されたMS患者においては、造影剤を吸収する新しいまたは急性の中心は確認できなかった。

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/062332 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁵: A61K 31/34, 31/38, 31/40, A61P 25/00

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, IC, IJ, IS, IR, GB, GD, GH, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PII, PL, PT, RO, RU, SD, SL, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00653

ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Januar 2002 (23.01.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (Regional):

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (Regional): ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (Regional): ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(30) Angaben zur Priorität: 101 03 506.3 26. Januar 2001 (26.01.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (Regional): ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Anmelder und (72) Erfinder: NEU, Ingo, S. [DE/DE]; Im Akazienhain 4/1, 71116 Grünberg (2 Rohr) (DE)

(84) Bestimmungsstaaten (Regional): ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(74) Anwalt: HOFFMANN EITLE, Arabellastrasse 4, 81925 München (DE)

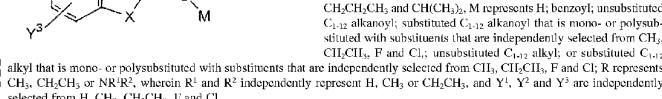
(84) Bestimmungsstaaten (Regional): ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AI, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

(84) Bestimmungsstaaten (Regional): ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING MULTIPLE SCLEROSIS

(54) Bezeichnung: PHARMAZЕUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG VON MULTIPLE SKLEROSE



(57) **Abstract:** The invention relates to the use of a compound of the general formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active substance used for producing a pharmaceutical composition for the treatment of multiple sclerosis in humans, wherein X represents NCH₂, O or S, A represents an unsubstituted C₁₋₄ alkylene or a substituted C₁₋₄ alkylene that is mono- or polysubstituted with substituents that are independently selected from CH₃, CH₂CH₃ and CH(CH₃)₂, M represents H; benzoyl; unsubstituted C₁₋₁₂ alkanoyl; substituted C₁₋₁₂ alkanoyl that is mono- or polysubstituted with substituents that are independently selected from CH₃, CH₂CH₃, F and Cl; unsubstituted C₁₋₁₂ alkyl; or substituted C₁₋₁₂

(57) **Zusammenfassung:** Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) und/oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon als aktiven Wirkstoff für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von MS beim Menschen. Formel (I), worin X: NCH₂, O oder S bedeutet, A: unsubstituiertes C₁₋₄-Alkylen oder substituiertes C₁₋₄-Alkylen, das einfach oder mehrfach mit Substituenten unabhängig ausgewählt aus CH₃, CH₂CH₃ und CH(CH₃)₂ substituiert ist, bedeutet: M: H; Benzoyl; unsubstituiertes C₁₋₁₂-Alkanoyl; substituiertes C₁₋₁₂-Alkanoyl, das einfach oder mehrfach mit Substituenten unabhängig ausgewählt aus CH₃, CH₂CH₃, F und Cl, substituiert ist; bedeutet, R: CH₃, CH₂CH₃ oder NR¹R² bedeutet, worin R¹ und R² unabhängig voneinander H, CH₃ oder CH₂CH₃ bedeuten, und Y¹, Y² und Y³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, CH₃, CH₂CH₃, F und Cl.

WO 02/062332

PCT/EP02/00653

**Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von
Multiple Sklerose**

Diese Erfindung betrifft die Verwendung von organischen Verbindungen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Multiple Sklerose beim Menschen.

Hintergrund der Erfindung

Multiple Sklerose (Encephalomyelitis disseminata) (MS) ist eine der häufigsten Nervenkrankheiten. Ihre Ursachen sind noch nicht bekannt. Bis heute gibt es noch kein kausales Heilungsverfahren, aber es wurden viele Versuche unternommen, um die Auswirkungen der Krankheit zu mindern. Dabei hat sich die zeitlich begrenzte Behandlung der schubweisen Verschlechterung der MS mit Cortisonpräparaten bewährt.

Trotz intensiver Behandlungsversuche zur Rezidivprophylaxe der MS mit immunsuppressiv wirksamen Medikamenten wie Imurek® und zur Immunmodulation mit β -Interferonpräparaten wie Betaferon® ist noch kein überzeugender Durchbruch gelungen, um das Fortschreiten der MS aufzuhalten.

In Nordeuropa, Kanada und den nördlichen Staaten der USA ist MS die häufigste fortschreitende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Das Erkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer.

Die chronische Entzündungsreaktion bei der MS ist durch komplexe Interaktionen zwischen zellulären und humoralen Elementen des Immunsystems, Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen und Entzündungszellen sowie eine Reihe von niedermolekularen Entzündungsmediatoren geprägt. Von den Entzündungsmediatoren spielen die Zytokine eine wichtige Rolle.

Die Symptome der MS sind vielfältig und umfassen im Prodromalstadium unter anderem pseudoneurasthenische Symptome, Hirnnervenausfälle (retrobulbäre Neuritis, Augenmuskellähmung, skandierende Sprache), spastische Lähmungen, Kleinhirnsymptome, Sensibilitäts-, Blasen- und Mastdarmstörungen; Euphorie, eine später dementielle Entwicklung ist möglich.

Die Ätiologie des chronisch-entzündlichen Geschehens ist trotz intensiver Forschung unklar geblieben. In den letzten zwei Jahrzehnten konnten durch pathologisch-anatomische und immunologische Studien an Erkrankten sowie durch experimentelle Arbeiten am Tiermodell der MS, der experimentell allergischen Encephalomyelitis (EAE), wesentliche pathogenetische Mechanismen aufgeklärt werden. Es wird davon ausgegangen, daß T-Zellen vermittelte Autoimmunreaktionen gegen Myelin-Antigene eine bedeutende Rolle spielen.

Da die Ursache der MS bis heute unbekannt geblieben ist, hat sich die Behandlung dieser Krankheit noch stets als problematisch gezeigt. Die kontroverse Situation der MS-Therapie (Bauer H.I.: "Nervenarzt", 54 (1983), 400 - 405) zeigt sich bei mehr als 100 Versuchen der Behandlung, welche zumindest zeitweise in der Medizin ausgeübt wurden, einschließlich unkonventioneller Verfahren und Verfahren von Außenseitern.

Manche Autoren haben eine infektiöse Ursache der MS postuliert und eine Hypothese nimmt an, daß Viren eine signifikante Rolle spielen könnten. Bei der Annahme einer viralen Infektion zeigten verabreichte Therapeutika, insbesondere Amantadin oder Methisazon, keine überzeugenden Ergebnisse. Die Verwendung von Interferon wurde auch in vielen Fällen diskutiert, aber es zeigten sich keine überzeugenden Resultate der Behandlung hinsichtlich der Krankheitsprogredienz.

Andere Prinzipien der Behandlung basieren auf metabolischen Theorien. Annahmen möglicher Protein-Metabolismusstörungen basieren auf der Anwesenheit einer Zahl von biogenischen Aminen, welche bei gesunden Personen nicht gefunden werden konnten.

Die Metabolismushypothese basiert auf Versuchen mit hoch ungesättigten Fettsäuren (Omega-Fettsäuren), da bei höherer Pflanzenöl- oder Fischaufnahme eine niedrigere MS-Prävalenz beobachtet wird.

Andere Untersuchungen basieren auf der Thrombozyten-Aggregation, welche im Fall von MS-Patienten während des Schubes signifikant erhöht ist. Dies hat zu Behandlungsversuchen mit Aggregations-inhibierenden therapeutischen Substanzen geführt.

Schließlich wurde versucht Corticosteroide und Immunsuppressoren in therapeutischen Verfahren einzusetzen, welche in der akuten frühen Phase die Intensität und Dauer der entsprechenden Schubphasen abschwächen können. Aufgrund der großen Nebeneffekte der Corticosteroide, ACTH, usw. ist nur eine begrenzte zeitliche Anwendung möglich, obwohl dies weitere Attacken nicht verhindern kann. Aktuell hat sich die Pulsetherapie mit Cortisonpräparaten im Schub durchgesetzt.

Außer den oben erwähnten Therapien sind eine Reihe von unkonventionellen Verfahren versucht worden, einschließlich Akupunktur, besondere Diäten, Megavitamintherapien, usw. Außerdem wurde vor 15 bis 20 Jahren die Sauerstoff-Überdrucktherapie propagiert (B. Fischer, New England J. Med. 303 (1983) 181 - 186).

Die Schwierigkeiten der MS-Forschung und -Therapie basieren einerseits darauf, daß die Ursachen und Auslöser der Krankheit nicht bekannt sind. Es gibt zwar ein Tiermodell zum Testen von Medikamenten, die experimentelle allergische Encephalomyelitis

(EAE), die Resultate können aber nicht zwangsläufig auf Menschen übertragen werden.

In Acta Neurol. Scand. 75 (1987), 361-363 (Neu, et al.) wurde die Freisetzung von Leukotrienen aus Neutrophilen und aus Suspensionen von Thrombozyten und Neutrophilen in Reaktion auf Ionophor A23187 gemessen. Basierend auf den Resultaten dieser wissenschaftlichen Untersuchung wurde postuliert, daß die Freisetzung des Sulfidopeptids Leukotriene bei der perivenulären Plaque-Bildung bei der MS involviert sein könnte. Dort wird weiter ausgeführt, daß wenn diese Ergebnisse für eine größere Zahl von MS-Kranken und Vergleichen mit anderen neurologischen Krankheiten und in EAE-Versuchen bestätigt werden könnten, würde die Suppression der Leukotriensynthese durch Medikamente ein erfolgversprechendes therapeutisches Konzept darstellen. Aus dieser Literaturstelle kann geschlossen werden, daß die wissenschaftlichen Beobachtungen nicht in einer repräsentativen Zahl an Patienten durchgeführt wurden, um daraus Schlüsse ziehen zu können. Obwohl Vergleiche mit anderen neurologischen Krankheiten vorgeschlagen wurden, wurde die genaue Genese dieser Krankheiten nicht genannt. Außerdem wurden Tests an EAE-Tieren als notwendig erachtet, obwohl bekannt ist, daß die Resultate dieser Testsysteme nur begrenzt auf MS-Erkrankte übertragbar sind. Dies wurde letztlich wieder bestätigt, z.B. beim Antimetaboliten Azothioprin (Imurek®), der vielversprechende Indikationen im EAE-Tiertest zeigte, aber bei der Behandlung von MS-Patienten nicht überzeugte.

Weiterhin wurde versucht, über eine pharmakologische Blockade mit Leukotrienbiosyntheseinhibitoren und Leukotrienrezeptor-antagonisten die Progression der MS zu beeinflussen. Im Tiermodell konnten die entzündlichen Reaktionen von MS über eine pharmakologische Blockade von Leukotrien C₄ mit chemischen Leukotrienhemmern und Sulphosalazine unterdrückt werden. Diese im Tiermodell erfolgreichen Sulphosalazine (Azulfidine®) wurden in einer klinischen Studie an MS-Patienten getestet. In den ersten 18 Monaten der Behandlung

mit Azulfidine konnte in einer US-kanadischen Doppelblindstudie ein ungewöhnlich günstiger Effekt objektiviert werden. Jedoch nach Beendigung der Studie ließ sich dieser Effekt nach 3 Jahren nicht mehr nachweisen. Hier zeigt sich auch wieder das Problem, der begrenzten Übertragbarkeit der Resultate aus Testsystemen an Tieren auf MS-Erkrankte.

Eine weitere Studie versuchte ebenfalls auf eine leukotrienenhemmende Substanz zurückzugreifen. Bei dieser Studie wurde die Boswellia-Säure (Boswellia serrata) getestet, ein Bestandteil des Weihrauchharzes, der vor allem bei der rheumatoiden Polyarthritis, bei Asthma bronchiale und der Colitis ulcerosa eingesetzt wird. In vitro zeigte sich ein guter leukotrienenhemmender Effekt. Jedoch bei der tierexperimentellen Untersuchung der Boswellia-Säure konnten keine Erfolge erzielt werden. Damit erübrigte sich ein Behandlungsversuch bei MS-Kranken.

Zusammenfassend zeigt sich, daß aus der Literatur kein schlüssiges Verfahren erkennbar ist, welche spezifischen Wirkstoffe in einer erfolgreichen Therapie von MS verwendet werden können.

Aufgabe der Erfindung

Es ist eine Aufgabe der Erfindung, einen aktiven Wirkstoff für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von MS beim Menschen zur Verfügung zu stellen.

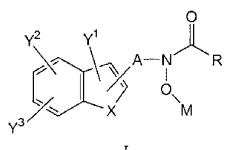
Erfindung

Die Aufgabe dieser Erfindung wird gelöst durch die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon als aktiven Wirkstoff für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von MS beim Menschen:

WO 02/062332

PCT/EP02/00653

6



worin:

X: NCH_3 , O oder S bedeutet,

A: unsubstituiertes C_{1-4} -Alkylen oder substituiertes C_{1-4} -Alkylen, das einfach oder mehrfach mit Substituenten unabhängig ausgewählt aus CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ und $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ substituiert ist, bedeutet,

M: H; Benzoyl; unsubstituiertes C_{1-12} -Alkanoyl; substituiertes C_{1-12} -Alkanoyl, das einfach oder mehrfach mit Substituenten unabhängig ausgewählt aus CH_3 , CH_2CH_3 , F und Cl, substituiert ist; unsubstituiertes C_{1-12} -Alkyl; oder substituiertes C_{1-12} -Alkyl, das einfach oder mehrfach mit Substituenten unabhängig ausgewählt aus CH_3 , CH_2CH_3 , F und Cl, substituiert ist; bedeutet,

R: CH_3 , CH_2CH_3 oder NR^1R^2 bedeutet, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, CH_3 oder CH_2CH_3 bedeuten, und

Y^1 , Y^2 und Y^3 : unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, CH_3 , CH_2CH_3 , F und Cl.

Überraschend wurde gefunden, daß bei Gabe einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes und/oder Hydrats davon an Patienten, die an Multiple Sklerose erkrankt waren, Schubfrequenz und chronische Progredienz zurückgingen. Dieses Ergebnis ist unerwartet, da die Ursachen, die Symptome und das Verhalten von MS und der daran erkrankten Personen entweder unbekannt oder sehr komplex sind.

Bevorzugte erfindungsgemäß verwendete Verbindungen der Formel I schließen solche ein, worin, unabhängig oder in einer oder mehrerer Kombinationen:

M: H bedeutet,

mindestens zwei der y¹, y² und y³: H bedeuten,

A: CH₂ oder CHCH₃ bedeutet, und

X: S bedeutet.

Der erfindungsgemäß verwendete aktive Wirkstoff kann als solcher und/oder in der Form pharmazeutisch verträglicher Salze davon verwendet werden.

Wenn sterische Isomere, wie optische Isomere oder Konformationsisomere, oder Hydrate und Komplexe, von den erfindungsgemäßen Verbindungen existieren, schließt die vorliegende Erfindung jedes und alle dieser ein. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und die Verfahren zu ihrer Herstellung sind z.B. in der US-PS 4 873 259 offenbart.

Beispiele der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind:

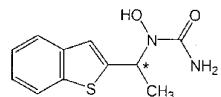
N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-acetamid,
1-(1-Benzo[b]thien-2-ylethyl)-1-hydroxyharnstoff,
N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-N'-methyl-harnstoff,
N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-N',N'-dimethyl-
harnstoff,
N-Hydroxy-N-benzo[b]thien-2-ylmethyl-harnstoff,
N-Hydroxy-N-benzo[b]thien-2-ylmethyl-N'-methyl-harnstoff,
N-Hydroxy-N-benzo[b]thien-2-ylmethyl-N',N'-dimethyl-harnstoff,
N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-3-ylethyl)-acetamid,
N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-3-ylethyl)-harnstoff,
N-Hydroxy-N-[1-(3-methylbenzo[b]thien-2-yl)-ethyl]-harnstoff,
N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]fur-2-ylethyl)-acetamid,

N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]fur-2-ylethyl)-harnstoff,
 N-Hydroxy-N-[1-(1-methylindol-3-yl)-ethyl]-acetamid,
 N-Hydroxy-N-[1-(1-methylindol-3-yl)-ethyl]-harnstoff,
 N-Hydroxy-N-[1-(1-methylindol-3-yl)-ethyl]-N'-methyl-
 harnstoff,
 N-Hydroxy-N-[1-(5-chlorbenzo[b]fur-2-yl)-ethyl]-harnstoff,
 N-Hydroxy-N-[1-(5-fluorbenzo[b]thien-2-yl)-ethyl]-harnstoff.

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von:

N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-acetamid,
 1-(1-Benzo[b]thien-2-ylethyl)-1-hydroxyharnstoff,
 N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-N'-methyl-harnstoff,
 oder
 N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-N',N'-dimethyl-
 harnstoff.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von
 1-(1-Benzo[b]thien-2-ylethyl)-1-hydroxyharnstoff, im folgenden
 auch Zileuton genannt:



Zileuton kann entweder als racemisches Gemisch der R(+)- und S(-)-Enantiomere oder in Form seiner reinen Enantiomere eingesetzt werden. Bevorzugt ist die Verwendung des Racemats.

Üblicherweise wird der aktive Wirkstoff in einer Menge von 0,001 bis 2,0 mg, bevorzugt in einer Menge von 0,01 bis 2,0 mg, noch bevorzugter in einer Menge von 0,1 bis 1,0 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 600 mg pro Dosis verabreicht. Die Verabreichung geschieht ein- bis fünfmal täglich, bevorzugt viermal täglich.

Therapeutische Darreichungsformen

Die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen mit einem Gehalt einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon bzw. deren Einsatz bei der erfindungsgemäßen Verwendung erfolgt in üblicher Weise mittels geläufigen pharmazeutisch-technologischen Verfahren. Vorteilhaft ist z. B. die Verarbeitung zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu den für die verschiedenen Indikationen und Applikationsorten geeigneten Arzneiformen. Von Vorteil kann ebenfalls sein, wenn das Arzneimittel weitere Wirkstoffe umfaßt.

Eine wichtige systemische Applikationsform ist die perorale Verabreichung als Tabletten, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Dragees, Pulver, Pellets, Mikrokapseln, Oblongkomprimate, Granulat, Kautabletten, Lutschpastillen, Kaugummi, Sachets oder Globuli.

Als Hilfsstoffe für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur peroralen Verabreichung werden beispielsweise Gegenklebe- und Schmier- und Trennmittel, Dispergiermittel, wie z.B. flammendisperses Siliciumdioxid, Sprengmittel, wie z.B. verschiedene Stärkearten, PVP, Celluloseester als Granuliermittel, wie z.B. wachsartige und oder polymere Stoffe auf Eudragit®, Cellulose oder Cremophor®-Basis eingesetzt.

Antioxidantien, Süßungsmittel, wie z.B. Saccharose, Xylit oder Mannit, Geschmackskorrigentien, Aromastoffe, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Direktappliziermittel, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Stärke und Stärkehydrolisate (z.B. Celutab®), Milchzucker, Polyethylenglykole, Polyvinylpyrrolidon und Dicalciumphosphat, Gleitmittel, Füllstoffe, wie z.B. Lactose oder Stärke, Bindemittel in Form von Lactose, Stärkearten, wie z.B. Weizen oder Mais bzw. Reisstärke, Cellulosederivate, wie z.B.

Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Kieselerde, Talkum, Stearate, wie z.B. Magnesiumstearat, Aluminiumstearat, Calciumstearat, Talk, siliconisierter Talk, Stearinäure, Cetylalkohol, hydrierte Fette, können ebenfalls verwendet werden.

Zur herkömmlichen Applikation auf der Haut lassen sich die üblichen Emulsionen, Gele, Salben, Cremes oder mischphasige bzw. amphiphile Emulsionssysteme (Öl/Wasser-Wasser/Öl-Mischphase) sowie Liposomen und Transfersomen nennen.

Als Hilfs- bzw. Trägerstoffe eignen sich beispielsweise Natriumalginat als Gelbildner zur Herstellung einer geeigneten Grundlage oder Cellulosederivate, wie z.B. Guar- oder Xanthangummi, anorganische Gelbildner, wie z.B. Aluminiumhydroxide oder Bentonite (sogenannte thixotrope Gelbildner), Polyacrylsäurederivate, wie z.B. Carbopol®, Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose oder Carboxymethylcellulose. Weiterhin kommen amphiphile niedrig- und höhermolekulare Verbindungen, wie Phospholipide in Betracht. Die Gele können entweder als Hydrogele auf Wasserbasis oder als hydrophobe Organogele, beispielsweise auf Basis von Gemischen niedrig- und hochmolekularer Paraffinkohlenwasserstoffe und Vaseline vorliegen.

Als Emulgatoren lassen sich anionische, kationische oder neutrale Tenside, beispielsweise Alkaliseifen, Metallseifen, Aminseifen, sulfurierte und sulfonierte Verbindungen, Invertseifen, hohe Fettalkohole, Partialfettsäureester des Sorbitans und Polyoxyethylensorbitans, Wollwachs, Lanolin oder andere synthetische Produkte zur Herstellung der Öl/Wasser- und/oder Wasser/Öl-Emulsionen einsetzen.

Die hydrophilen Organogele können beispielsweise auf Basis hochmolekularer Polyethylenglycole zubereitet werden. Diese gelartigen Formen sind abwaschbar. Als Lipide in Form fett- und/oder öl- und/oder wachsartiger Komponenten zur Herstellung der Salben, Cremes oder Emulsionen werden Vaseline, natürliche

oder synthetische Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, zum Beispiel als Mono-, Di- oder Triglyceride, Paraffinöl oder vegetabilische Öle, gehärtetes Rizinusöl oder Kokosöl, Schweinefett, synthetische Fette, z.B. auf Capryl-, Capron-, Laurin- und Stearinsäurebasis, oder Triglyceridmischungen wie Miglycol® eingesetzt.

Zur Einstellung des pH-Wertes können osmotisch wirksame Säuren und Laugen, z.B. Salzsäure, Zitronensäure, Natronlauge, Kalilauge, Natriumhydrogencarbonat, ferner Puffersysteme, wie z.B. Citrat, Phosphat, Tris-Puffer oder Triethanolamin, verwendet werden.

Zur Erhöhung der Stabilität können noch Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylbenzoat (Parabene) oder Sorbinsäure hinzugesetzt werden.

Als weitere topisch applizierbare Formen lassen sich Pasten, Puder oder Lösungen erwähnen. Die Pasten enthalten als Konsistenzgebende Grundlage häufig lyophile und hydrophile Hilfsstoffe mit sehr hohem Feststoffanteil. Die Puder oder topisch applizierbaren Pulver können zur Erhöhung der Dispersität sowie des Fließ- und Gleitvermögens sowie zur Verhinderung von Agglomeraten, z.B. Stärkearten, wie Weizen- oder Reisstärke, flammendisperses Siliciumdioxid oder Kieselgerden, die auch als Verdünnungsmittel dienen, enthalten.

Als transdermale Systeme lassen sich insbesondere Pflaster herstellen, die auf Basis verschiedener Schichten und/oder Mischungen geeigneter Hilfs- und Trägerstoffe den Wirkstoff in gesteuerter Weise über längere oder kürzere Zeiträume abzugeben vermögen. Bei der Herstellung derartiger transdermaler Systeme kommen zum Zwecke einer verbesserten und/oder beschleunigten Penetration die Membrandurchdringung erhöhende Substanzen bzw. Permeationspromotoren, wie z.B. Ölsäure, Arzone®, Adipinsäurederivate, Ethanol, Harnstoff, Propylglycol neben geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen, wie

Lösungsmitteln, polymeren Bestandteilen, z.B. auf Basis von Eutragit®, in Betracht.

Des weiteren können auch Injektabila verabreicht werden. Diese werden entweder in Form von Ampullen oder auch als sogenannte gebrauchsfertige Injektabila, z.B. als Fertigspritzen oder Einmalspritzen, daneben auch in Durchstechflaschen zur mehrmaligen Entnahme, hergerichtet. Die Verabreichung der Injektabila kann in Form der subkutanen (s.c.), intramuskulären (i.m.), intravenösen (i.v.) oder intrakutanen (i.c.) Applikation erfolgen. Die jeweils zweckmäßigen Injektionsformen können insbesondere als Lösungen, Kristallsuspensionen, nanopartikuläre oder kolloiddisperse Systeme, wie z.B. Hydrosole, hergestellt werden.

Die injizierbaren Zubereitungen können auch als Konzentrate hergestellt werden, welche mit wässrigen isotonischen Verdünnungsmitteln auf die gewünschte Wirkstoffdosierung eingestellt werden können. Weiterhin können sie auch als Pulver, wie z. B. Lyophylisate, hergestellt werden, die dann vorzugsweise unmittelbar vor der Applikation mit geeigneten Verdünnungsmitteln aufgelöst oder dispergiert werden.

Als Hilfs- und Trägerstoffe bei der Herstellung von injizierbaren Zubereitungen kommen aqua sterilisata, den pH-Wert beeinflussende Substanzen, wie z.B. organische und anorganische Säuren und Basen sowie deren Salze, Puffersubstanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Isotonisierungsmittel, wie z.B. Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Glucose und Fructose, Tenside bzw. oberflächenaktive Substanzen und Emulgatoren, wie z.B. Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (Tween®), oder z.B. Fettsäureester des Polyoxyethylen (Cremophor®), fette Öle, wie z.B. Erdnussöl, Sojabohnenöl und Rizinusöl, synthetische Fettsäureester, wie z.B. Ethyloleat, Isopropylmyristat und Neutralöl (Miglycol®), sowie polymere Hilfsstoffe, wie z.B. Gelatine, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, die Löslichkeit erhöhende Zusätze organischer Lösungsmittel,

wie z.B. Propylenglycol, Ethanol, N,N-Dimethylacetamid, Propylenglycol oder komplexbildender Stoffe, wie z.B. Citraten und Harnstoff, Konservierungsmittel, wie z.B. Benzolsäurehydroxypropyl- und methylester, Benzylalkohol, Antioxidanten, wie z.B. Natriumsulfit und Stabilisatoren, wie z.B. EDTA, in Betracht.

Der Fachmann kann die jeweils geeigneten Arzneiformen in Einklang mit den Rezeptvorschriften und Verfahrensweisen auf Basis pharmazeutisch-physikalischer Grundlagen leicht erkennen und herstellen.

Als besonders vorteilhaft hat sich die Verwendung von Zileuton in der Form von ZyfloTMFilmtabletten bewährt. Diese Substanz ist für die Prophylaxe von Asthma und Behandlung von chronischem Asthma von Erwachsenen und Kindern von 12 Jahren und älter indiziert und ist für diese Indikation in den USA zugelassen. Die Verwendung von Zileuton zur Herstellung des ZyfloTMFilmtabletten, wie sie von Abbott Laboratories in den USA vertrieben wird, zur Behandlung von Multiple Sklerose beim Menschen ist durch diese Erfindung mitumfaßt.

Experimenteller Teil

In einem Behandlungsversuch wurden 15 Patienten mit klinisch aktiver MS mit Zileuton behandelt. Als Vergleich dienten 15 MS Patienten ohne diese Behandlung. Es wurde viermal täglich je eine Tablette ZyfloTMFilmtabletten verabreicht. Die Studie erstreckte sich über 3 Jahre. Im Vergleich zu 15 MS Patienten ohne diese Behandlung gingen Schubfrequenz und chronische Progredienz bei den mit Zileuton behandelten MS-Patienten signifikant zurück.

Zur Sicherung des Therapieeffekts wurden im Abstand von sechs Monaten Kernspinuntersuchungen des Gehirns unter Verwendung des Kontrastmittels Magnevist[®] durchgeführt, um die Floridität bzw. Akuität von Entzündungsherden zu objektivieren. Es konnten bei den mit Zileuton behandelten MS-Patienten keine

WO 02/062332

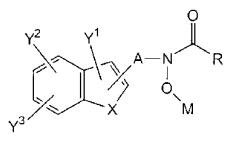
PCT/EP02/00653

14

neuen bzw. akuten Kontrastmittel-aufnehmenden Herde (Floride)
festgestellt werden.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon als aktiven Wirkstoff für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von MS beim Menschen:



worin:

X: NCH₃, O oder S bedeutet,

A: unsubstituiertes C₁₋₄-Alkylen oder substituiertes C₁₋₄-Alkylen, das einfach oder mehrfach mit Substituenten unabhängig ausgewählt aus CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ und CH(CH₃)₂ substituiert ist, bedeutet,

M: H; Benzoyl; unsubstituiertes C₁₋₁₂-Alkanoyl; substituiertes C₁₋₁₂-Alkanoyl, das einfach oder mehrfach mit Substituenten unabhängig ausgewählt aus CH₃, CH₂CH₃, F und Cl, substituiert ist; unsubstituiertes C₁₋₁₂-Alkyl, das einfach oder mehrfach mit Substituenten unabhängig ausgewählt aus CH₃, CH₂CH₃, F und Cl, substituiert ist, bedeutet,

R: CH₃, CH₂CH₃ oder NR¹R² bedeutet, worin R¹ und R² unabhängig voneinander H, CH₃ oder CH₂CH₃ bedeuten, und

Y¹, Y² und Y³: unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, CH₃, CH₂CH₃, F und Cl.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin:

M: H bedeutet.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin:

mindestens zwei der Y¹, Y² und Y³: H bedeuten.

4. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, worin:

A: CH₂ oder CHCH₃ bedeutet.

5. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, worin:

X: S bedeutet.

6. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, worin die Verbindung der allgemeinen Formel I ausgewählt ist aus:

N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-acetamid,
1-(1-Benzo[b]thien-2-ylethyl)-1-hydroxyharnstoff,
N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-N'-methyl-
harnstoff, N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-N',
N'-dimethyl-harnstoff,
N-Hydroxy-N-benzo[b]thien-2-ylmethyl-harnstoff,
N-Hydroxy-N-benzo[b]thien-2-ylmethyl-N'-methyl-harnstoff,
N-Hydroxy-N-benzo[b]thien-2-ylmethyl-N',N'-dimethyl-
harnstoff,
N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-3-ylethyl)-acetamid,
N-Hydroxy-N-(1-benzo[b]thien-3-ylethyl)-harnstoff,
N-Hydroxy-N-[1-(3-methylbenzo[b]thien-2-yl)-ethyl]-
harnstoff, und
N-Hydroxy-N-[1-(5-fluorbenzo[b]thien-2-yl)-ethyl]-
harnstoff.

7. Verwendung gemäß mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, worin die pharmazeutische Zusammensetzung außerdem einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Träger und/oder einen oder mehrere toxikologisch unbedenkliche Hilfsstoffe umfaßt.
8. Verwendung gemäß mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, worin das Arzneimittel weitere Wirkstoffe umfaßt.
9. Verwendung gemäß mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, worin das Arzneimittel in einer der folgenden Formen hergestellt wird: in Form eines Inhalationstherapeutikums, in Form eines transdermalen therapeutischen Systems, in Form eines gastrointestinalen therapeutischen Systems, als Tablette, Kapsel, Dragee, Lösung, Suspension, Brausetablette, Salbe, Suspension, Emulsion, Balsam, Pflaster oder Dosieraerosol.
10. Verwendung gemäß mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, worin die Konzentration des aktiven Wirkstoffs pro Dosis 0,001 bis 2,0 mg beträgt.
11. Verwendung gemäß Anspruch 10, worin die Konzentration des aktiven Wirkstoffs pro Dosis 0,01 bis 2,0 mg beträgt.
12. Verwendung gemäß Anspruch 10, worin die Konzentration des aktiven Wirkstoffs pro Dosis 0,1 bis 1,0 mg beträgt.
13. Verwendung gemäß mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, worin das Arzneimittel zur ein- bis fünfmal täglichen Gabe hergestellt wird.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/00653
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/34 A61K31/38 A61K31/40 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, INSPEC, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PROSIEGEL M ET AL: "SUPPRESSION OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS BY SULFASALAZINE" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA, vol. 81, no. 3, 1990, pages 237-238, XP001080417 abstract page 237, left-hand column page 238, right-hand column --- -/-/	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents * ^A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance * ^E earlier document but published on or after the international filing date * ^L document which may throw doubts on priority, claim(s) or whether the claimed invention is novel and/or inventive in view of another document or other special reason (as specified) * ^O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means * ^P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed * ^T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention * ^X document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone * ^Y document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art * ^Z document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 June 2002		Date of mailing of the international search report 13/06/2002
Name and mailing address of the DPA European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2290 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Brunnauer, H

Form PCT/SA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 02/00653

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PROSIEGEL M ET AL: "SUPPRESSION OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS BY DUAL CYCLO-OXYGENASE AND 5-LIPOXYGENASE INHIBITION" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. 79, no. 3, 1 March 1989 (1989-03-01), pages 223-226, XP002043517 ISSN: 0001-6314 abstract ---	1-13
Y	EP 0 279 263 A (ABBOTT LAB) 24 August 1988 (1988-08-24) page 2, line 1-20 page 2, line 30 -page 3, line 32 claim 5 ---	1-13
Y	US 5 093 356 A (GIRARD YVES ET AL) 3 March 1992 (1992-03-03) column 1, line 35-53 column 5, line 28-31,58-65 column 6, line 1-3 claims 1-3,7 ---	1-13
A	COHN, J.: "ZILEUTON (A-64077): A 5-Lipoxygenase Inhibitor" NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (2 ED.), 1994, pages 367-390, XP001079053 abstract -----	1-13

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International Application No
 PCT/EP 02/00653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0279263	A 24-08-1988	US 4873259 A AU 608804 B2 AU 1143388 A CA 1306744 A1 CA 1327204 A1 DE 3882732 D1 DE 3882732 T2 EP 0279263 A2 ES 2059408 T3 JP 1862133 C JP 5069822 B JP 63264456 A KR 9604865 B1 MX 9203187 A1 US 4992464 A US 5250565 A MX 9202874 A1	10-10-1989 18-04-1991 11-08-1988 25-08-1992 22-02-1994 09-09-1993 02-12-1993 24-08-1988 16-11-1994 08-08-1994 01-10-1993 01-11-1988 16-04-1996 01-07-1992 12-02-1991 05-10-1993 30-06-1992
US 5093356	A 03-03-1992	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/00653

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/34 A61K31/38 A61K31/40 A61P25/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, INSPEC, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENDE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PROSIEGEL M ET AL: "SUPPRESSION OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS BY SULFASALAZINE" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA, Bd. 81, Nr. 3, 1990, Seiten 237-238, XP001080417 Zusammenfassung Seite 237, linke Spalte Seite 238, rechte Spalte ---	1-13 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum oder nach dem nationalen Anmeldedatum der Anwendung erst veröffentlicht wurde</p> <p>*L* Veröffentlichung, die eine Prioritätsanspruch zwielichtig erscheinen zu lassen, oder durch die die Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (siehe unten)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die die Anwendung als Anwendungsdatum über nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht wurden ist</p>		
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder nach dem nationalen Anmeldedatum der Anwendung erst veröffentlicht wurde, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist		
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn sie in dieser Veröffentlichung nicht allein oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden kann		
Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn sie in dieser Veröffentlichung in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist		
Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 6. Juni 2002		Abschiedsdatum des internationalen Recherchenberichts 13/06/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentanze 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Bevollmächtigter Bediensteter Brunnauer, H

1

Formblatt PCT/ISA210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/00653

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
Y	PROSIEGEL M ET AL: "SUPPRESSION OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS BY DUAL CYCLO-OXYGENASE AND 5-LIPOXYGENASE INHIBITION" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, Bd. 79, Nr. 3, 1. März 1989 (1989-03-01), Seiten 223-226, XP002043517 ISSN: 0001-6314 Zusammenfassung ---	1-13
Y	EP 0 279 263 A (ABBOTT LAB) 24. August 1988 (1988-08-24) Seite 2, Zeile 1-20 Seite 2, Zeile 30 -Seite 3, Zeile 32 Anspruch 5 ---	1-13
Y	US 5 093 356 A (GIRARD YVES ET AL) 3. März 1992 (1992-03-03) Spalte 1, Zeile 35-53 Spalte 5, Zeile 28-31,58-65 Spalte 6, Zeile 1-3 Ansprüche 1-3,7 ---	1-13
A	COHN, J.: "ZILEUTON (A-64077): A 5-Lipoxygenase Inhibitor" NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (2 ED.), 1994, Seiten 367-390, XP001079053 Zusammenfassung -----	1-13

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur sieben Patentfamilie gehören

Internationales Anmeldzeichen
PCT/EP 02/00653

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0279263	A 24-08-1988	US 4873259 A AU 608804 B2 AU 1143388 A CA 1306744 A1 CA 1327204 A1 DE 3882732 D1 DE 3882732 T2 EP 0279263 A2 ES 2059408 T3 JP 1862133 C JP 5069822 B JP 63264456 A KR 9604865 B1 MX 9203187 A1 US 4992464 A US 5250565 A MX 9202874 A1	10-10-1989 18-04-1991 11-08-1988 25-08-1992 22-02-1994 09-09-1993 02-12-1993 24-08-1988 16-11-1994 08-08-1994 01-10-1993 01-11-1988 16-04-1996 01-07-1992 12-02-1991 05-10-1993 30-06-1992
US 5093356	A 03-03-1992	KEINE	

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P,L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA13 MA16 MA21 MA22 MA28 MA35 MA37 MA56
MA63 NA14 ZA011 ZA012
4C086 AA02 BB03 MA03 MA05 MA13 MA16 MA21 MA22 MA23 MA28
MA35 MA37 MA56 MA63 NA14 ZA01

【要約の続き】

たは CH_3 、 CH_2CH_3 、F および C 1 から独立して選択される置換基で一置換もしくは多置換された置換 C_{1-12} アルキルを表し、R は、 CH_3 、 CH_2CH_3 または NR^1R^2 を表し、ここで、 R^1 および R^2 は、独立して、H、 CH_3 または CH_2CH_3 を表し、 Y^1 、 Y^2 および Y^3 は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、F および C 1 から独立して選択される]。