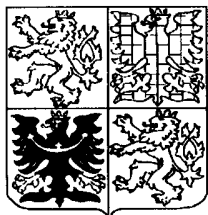


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 19.12.94
(32) 21.12.93
(31) 93/170608
(33) US
(40) 13.09.95

(21) 3206-94

(13) A3

6(51)

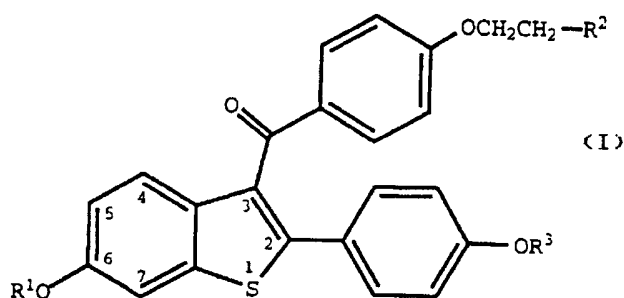
A 61 K 31/38
A 61 K 31/40
A 61 K 31/445

(71) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Zuckerman Steven Harold, Indianapolis, IN, US;

(54) **Farmaceutický prostředek pro inhibici
autoimunních onemocnění**

(57) Farmaceutický prostředek pro inhibici autoimunních onemocnění, obsahující jako účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I, kde znamená R_1 a R_3 na sobě nezávisle atom H, methyl, skupinu vzorce $-CO-(C_{1-6}alkyl)$ nebo $-CO-Ar$, kde znamená Ar popřípadě substitovaný fenyl a R_2 pyrrolodino-, hexymethylenimino- nebo piperidinoskupinu nebo jeho farmaceuticky vhodné soli a solváty.



24 66684

PV3206-94

1	6 5 3 5 4
Došlo	
19. XII 94	

Urząd

Farmaceutický prostředek pro inhibici autoimunních onemocnění

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro inhibici autoimunních onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Autoimunní nemoci zahrnují nenormální regulaci buňkami a humorálně zprostředkované imunity a jsou často spojeny s abnormálními nebo podpořenými funkcemi T buňky, B buňky a makrofagové efektorové funkce, zaměřené na vlastní protilátky. Aktivace těchto buněčných složek proti vlastním protilátkám je pravděpodobně ve vztahu k narušení mechanismů zpětné vazby, spojených s autotolerancí. Autoimunní onemocnění zahrnují široké spektrum klinických stavů a nehledě na rozdíly štítlivého orgánu, mají mnohé podobnosti. Zahrnují převahu žen od dětského věku s poměrem žen k mužům od 50 : 1 v případě Hashimotovy thyroiditis k 10 : 1 v systémovém lupus erythromatosus až 2 : 1 v Myasthenia gravis (Ahmed a kol., Am. J. Path., 121, str. 521, 1985). Kromě toho jsou tato onemocnění vždy charakterizována svojí chroničností, sklonem ke klinické remisi a ke "vzplanutí" z nedostatečně pochopených důvodů a zahrnováním dalších orgánů. Jakkoliv přítomnost protilátek, nepřiměřená exprese protilátek třídy II, makrofagová aktivace a infiltrace T buňky do štítlivého orgánu byla popsána v podstatě u všech těchto autoimunních onemocnění, není dobře pochopen ani spouštěcí mechanismus, který vede k aktivaci onemocnění ani postup onemocnění. Proto je také léčení těchto onemocnění ve velké míře nedostatečné a zahrnuje použití solí zlata, methotrexatu, antimalariálních látek, glukokortikoidů (methylprednisolonu) a jiných imunitu potlačujících látek, jakož také plasmaforesu a pokusy navození tolerance. Ošetřování autoimunitních onemocnění se v posledním desetiletí nijak značněji nezlepšilo a primárně je spojeno s použitím nesteroidních a steroidních protizánětlivých činidel

k ošetřování symptomů onemocnění. Jasně zatímco je zapotřebí potlačit specifickou imunní odezvu zaměřenou proti hostu, obecně potlačení imunity například glukokortikoidy má hlavní odpovědnost za profil vedlejších účinků a za sklon jedinců s potlačenou imunitou k větší náchylnosti pro jiná infekční a neinfekční onemocnění.

Zdá se, že se estrogen podílí na autoimunních nemocech, jakkoliv jeho úloha při progresi onemocnění a při odeznívání onemocnění je komplexní a zvislá na povaze autoimunního onemocnění. Například se zdá, že má estrogen zmírňující působení na reumatoidní arthritidu, zatímco má aktivující působení na systemický lupus (Chander & Spector, Ann. Rheum. Dis. 50, str.139). Bylo doloženo, že estrogen má potlačovací působení na funkci T buňky a přesto imunostimulační působení na B buňky. Proto estrogenové sloučeniny by měly být příznivé v případech nemocí, spojených s T buňkami, včetně reumatoidní arthritidy, rozptýlené sklerozy, Guillan Barrova syndromu a Hashimotovy thyroditidy prostřednictvím inhibice funkce T buňky (Holmdahl, J. Autoimmun. 2, str. 651, 1989).

Kromě potlačovacího působení estrogenu na T buňky má estrogen přídavné ochranné působení. Marui a kol., (J. Clin. Invest. 92, str. 1866, 1993) zjistili v poslední době, že antioxidanty potlačují endotheliální expresi VCAM-1. VCAM-1 je ligandem pro VLA-4, T buňku a makrofágový integrin, spojený s převodem těchto buněk z vaskulárního a do perivaskulárního prostoru štitových orgánů. Jelikož je estrogen antioxidant, očekávalo by se, že estrogen a od něj odvozené analogy budou inhibovat na VLA-4 závislou přepravu buněk a tak budou bránit imunní kaskádě, spojené s nemocemi navozovanými autoimunitou.

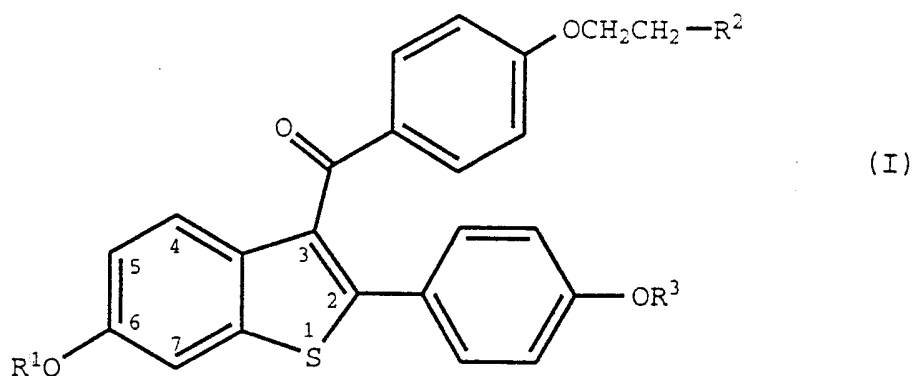
Estrogen má škodlivou úlohu v jiných autoimunních nemocech včetně systémového lupus a glomerulonefritidy, což jsou onemocnění spojená s imunními komplexy. Jakkoliv mechanismus nebo mechanismy, zodpovědné za postup estrogenem zprostředkovávaných onemocnění není znám, byla popsána schopnost estrogenu zvyšovat Fc zprostředkovávanou fagocytosis (Friedman a kol., J. Clin. Invest. 75, str. 162, 1985) a exprese protilátky třídy II a produkce IL-1

makrofágů estrogenem ošetřeni hlodavci (Flynn, Life Sci., 38, str. 2455, 1986). Podpora těchto makrofágů zprostředkovaných efektorových funkcí bude pravděpodobně přispívat imunní kaskádě, spojené se spontánní destrukcí.

Vynález je právě zaměřen na inhibici uvedených autoimunních nemocí.

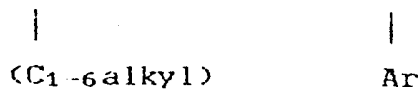
Podstata vynálezu

Farmaceutický prostředek pro inhibici autoimunních onemocnění spočívá podle vynálezu v tom, že obsahuje jakožto účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I



kde znamená

R₁ a R₃ na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce -C = O nebo -C = O



kde znamená Ar popřípadě substituovanou fenylovou skupinu,

R₂ pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

nebo jeho farmaceuticky vhodné soli a solváty.

Vynález je založen na objevu, že vybrané deriváty 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I jsou užitečné pro inhibici autoimunních onemocnění. Je domněnka, že uvedené benzothiofeny jsou aktivní proti autoimunním nemocem inhibicí funkce T buňky, inhibicí exprese protilátky třídy II,

čímž se inhibuje makrofágem zprostředkovávaná presentace protilátky a/nebo se inhibuje uvolňování cytokinů včetně IL-1, TNF a jiných mediátorů zánětů. Terapeutické a profylaktické ošetřování se provádí tak, že se osobám, které takové ošetření potřebují, podává dávka vybraného derivátu benzothiofenu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu, účinná pro inhibici autoimunního onemocnění nebo jeho symptomů.

Výrazu "inhibice" se zde používá v jeho obecném významu a zahrnuje prohibici, předcházení, potlačení, zpomalení, zastavení nebo opakovaný postup, závažnost onemocnění nebo symptomů. Farmaceutické prostředky se podávají terapeuticky a/nebo profylakticky podle potřeby.

Autoimunní onemocnění zahrnuje nenormální regulaci buňkami a humorálně zprostředkovávané imunity a je často spojeno s abnormální nebo podpořenou funkcí T buňky, B buňky nebo makrofágové efektorové funkce, zaměřené proti vlastní protilátce. Jakožto příklady autoimunních nemocí se uvádějí systemický lupus erythematosus, Hashimotova thyroditis, myasthenia gravis, rheumatoidní arthritida, rozptýlená sklerosa, Guillan Barrov syndrom a glomerulonefritida.

Raloxifen a jeho hydrochloridová sůl je výhodnou sloučeninou podle vynálezu, přičemž je to sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 a R^3 znamenají atom vodíku a R^2 1-piperidinylovou skupinu.

Obecně se alespoň jedna sloučenina obecného vzorce I zpracovává s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči a lisuje se na tablety nebo se zpracovává na elixíry nebo roztoky pro běžné orální podání nebo pro intramuskulární nebo intravenózní podání. Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou podávat transdermálně a mohou se formulovat na farmaceutické prostředky s prodlouženým uvolňováním.

Deriváty benzothiofenu obecného vzorce I se mohou připravovat o sobě známými způsoby nebo způsoby podrobně popsány v amerických patentových spisech číslo 4 133314, 4 418068 a 4 380635. Obecně se vychází z benzo[blthiofenu majícího v poloze 6 hydroxylovou skupinu a 2-(4-hydroxyfenyl)ovou skupinu. Do výchozí látky

se zavádí chránicí skupina, sloučenina se alkyluje, chránicí skupina se odstraní za získání sloučeniny obecného vzorce I. Příklady způsobu přípravy takových sloučenin jsou popsány ve shora uvedených amerických patentových spisech. Popřípadě substituovanou fenylovou skupinou se míní fenylová skupina s jedním nebo se dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího alkylovu skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu, atom chloru, atom fluoru nebo trichlormethylovou nebo trifluormethylovou skupinu.

Sloučeniny, používané pro přípravu farmaceutických prostředků podle vynálezu, vytvářejí farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou nebo se zásadou s nejrůznějšími anorganickými a organickými kyselinami a zásadami a vynález se tedy také týká fyziologicky vhodných solí, běžně používaných ve farmaceutickém průmyslu.

Jakožto příklady farmaceuticky vhodných minerálních kyselin, použitelných pro přípravu farmaceuticky vhodných solí, se uvádějí příkladně kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, fosforečná, fosforná a sírová. Může se také používat soli odvozených od organických kyselin, jako jsou například alifatické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny, fenylovou skupinou substituované alkanooové kyseliny, hydroxyalkanoové a hydroxyalkandioové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny.

Jakožto takové farmaceuticky vhodné soli, připravené za použití minerálních nebo organických kyselin, se uvádějí příkladně acetát, fenylacetát, trifluoracetát, akrylát, askorbát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, methoxybenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, o-acetoxybenzoát, naftalen-2-benzoát, bromid, isobutyrylát, fenylbutyrylát, β -hydroxybutyrylát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, kaprát, kaprylát, chlorid, cinnamát, citrát, formát, fumarát, glykolát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hydroxymaleát, malonát, mandelát, mesylát, nikotinát, isonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, tereftalát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, propiolát,

propionát, fenylpropionát, salicylát, sebakát, sukcinát, suberát, sulfát, hydrogensulfát, pyrosulfát, sulfit, hydrogensulfit, sulfonát, benzensulfonát, p-bromfenylsulfonát, chlorbenszensulfonát, ethansulfonát, 2-hydroxyethansulfonát, methansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, p-toluensulfonát, xylensulfonát a tartrát. Výhodnou je hydrochloridová sůl.

Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou se zpravidla připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce I s ekvimolekulárním nebo s nadbytečným množstvím kyseliny. Reakční složky se zpravidla mísí v rozpouštědle obou složek, jako jsou diethylether nebo benzen. Soli se zpravidla vysrážejí z roztoku v průběhu jedné hodiny až deseti dnů a mohou se izolovat filtrací nebo se rozpouštědlo může odehnat o sobě známými způsoby.

Jakožto zásady, používané pro přípravu adičních solí se zásadami, se uvádějí příkladně hydroxid amonný a hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jakož také alifatické a primární, sekundární a terciární aminy, alifatické diaminy a hydroxyalkylaminy. Jakožto obzvláště vhodné zásady pro přípravu adičních solí se zásadou se uvádějí hydroxid amonný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný, hydroxid vápenatý, methylamin, diethylamin, ethylendiamin, cyklohexylamin a ethanolamin.

Farmaceuticky vhodné adiční soli mají obecně zlepšenou rozpustnost ve srovnání se sloučeninou, od které jsou odvozeny a proto se jich s výhodou používá pro přípravu kapalin nebo emulzí.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby. Například se sloučeniny obecného vzorce I mohou zpracovávat s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči na formu tablet, pilulek, kapslí, suspenzí a prášků.

Jakožto příklady vhodných nosičů, excipientů a ředidel se uvádějí plnidla a nastavovače, jako jsou škrob, cukry, mannitol a deriváty kyseliny křemičité; pojidla, jako jsou karboxymethylcelulóza a jiné deriváty celulózy, algináty, želatina a polyvinylpyrrolidon; zvlhčovače, jako je glycerol; rozptylovací přísady, jako je uhličitán vápenatý a hydrogenuhličitán sodný; činid-

la, zpomalující rozpouštění, jako je parafin; činidla urychlující resorpci, jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; povrchově aktivní činidla, jako je cetylalkohol, glycerolmonostearát; adsorpční nosiče, jako jsou kaolin a bentonit; a mazadla, jako je mas-tek, stearát vápenatý a hořečnatý a pevné polyethylenglykoly.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou zpracovávat na elixíry a roztoky pro běžné orální podání nebo na roztoky, vhodné pro parenterální podání, například intramuskulární, subkutanní nebo intravenozní cestou. Kromě toho jsou sloučeniny obecného vzorce I velmi dobře vhodné pro přípravu farmaceutických prostředků s pozdrženým uvolňováním účinné látky. Farmaceutické prostředky se mohou připravovat také tak, aby uvolňovaly účinnou látku pouze nebo výhodně v určité části zažívacího traktu po možnosti po určitou dobu. Povlaky, obaly a chránící matrice se mohou připravovat například z polymerních látek nebo z vosků.

Účinná dávka sloučeniny obecného vzorce I pro inhibici autoimunního onemocnění nebo jeho symptomů se volí v závislosti na různých faktorech, jako jsou například závažnost stavu, určitá podávaná účinná látka, způsob podání a podobné faktory a stanovuje ji vždy lékař.

Zpravidla je denní dávka účinné látky přibližně 0,1 až přibližně 1000 mg/den, s výhodou přibližně 50 až přibližně 200 mg/den. Taková dávka se podává najednou nebo ve třech denních podílech nebo i častěji podle potřeby efektivního ošetření nebo prevence onemocnění nebo symptomu nebo symptomů onemocnění.

Obecně je výhodné podávat sloučeninu obecného vzorce I ve formě adiční soli s kyselinou, jak je běžné pro sloučeniny, které mají zásaditou skupinu, například piperidinový kruh. Je výhodné podávat sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu stárnoucím lidem (například post-menopausálním ženám). Vhodná je pro tento účel orální cesta. Pro takové účely jsou vhodné příkladné orální formy, které jsou však míněny toliko jako objasňující příklady a nijak vynález neomezují. Účinnou látkou se vždy myslí sloučenina obecného vzorce I.

Příklady provedení

Příklad farmaceutického prostředku 1 - želatinová kapsle

Tvrdé želatinové kapsle se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	0,1 až 1000
škrob, NF	0 až 650
škrob, rozplývavý prášek	0 až 650
silikonová kapalina 350 mPas	0 až 15

Uvedené složky se smísí, vedou se sítem No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a plní se do tvrdých želatinových kapslí.

Jakožto příklady určitých farmaceutických prostředků ve formě kapslí se uvádějí prostředky obsahující účinnou látku obecného vzorce I, kde znamená R^2 piperidinoskupinu a R^1 a R^3 atom vodíku (raloxifen). Takové kapsle mají následující složení:

Příklad farmaceutického prostředku 2 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	1,0
škrob, NF	112,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 3 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	5,0
škrob, NF	108,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 4 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	10,0
škrob, NF	103,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 5 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	50,0
škrob, NF	150,0
škrob, rozplývavý prášek	397,0
silikonová kapalina 350 mPas	3,0

Určité složení takových farmaceutických prostředků se může měnit podle účelu použití.

Příklad farmaceutického prostředku 6 - tablety

Tablety se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	0,1 až 1000
celulóza, mikrokrytalická	0 až 650
oxid křemičitý, sublimovaný	0 až 650
kyselina stearová	0 až 15

Uvedené složky se smísí a lisují se o sobě známým způsobem na tablety.

Příklad farmaceutického prostředku 7 - tablety

Tablety, obsahující vždy 0,1 až 1000 mg účinné látky obecného vzorce I se také mohou připravovat následujícím způsobem:

	Množství (mg/tableta)
účinná látka	0,1 až 1000
škrob	45,0
celulóza, mikrokryсталická	35,0
polyvinylpyrrolidon (10% roztok ve vodě)	4,0
natriumkarboxymethylovaný škrob	4,5
stearát hořečnatý	0,5
mastek	1,0

Účinná látka, škrob a celulóza se vedou sítem No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a důkladně se promísí. Se získaným práškem se smísí roztok polyvinylpyrrolidonu a směs se vede sítem No. 14 mesh U.S. (průměr ok 1400 mikrometrů). Takto získané granule se suší při teplotě 50 až 60 °C, vedou sítem No.18 mesh U.S. (průměr ok 1000 mikrometrů). Natriumkarboxymethylovaný škrob, stearát hořečnatý a mastek se vedou sítem No. 60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů), přidají se do granulí, promísí se a směs se lisuje na tablety.

Příklad farmaceutického prostředku 8 - suspenze

Supenze obsahující vždy 0,1 až 1000 mg účinné látky obecného vzorce I na 5 ml dávku se připravuje následujícím způsobem:

účinná látka	0,1 až 1000 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50,00 mg
sirup	1,25 ml
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
chuťová přísada	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5,0 ml

Účinná látka se vede sítem No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a smísí se s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem za vzniku hladké pasty. Přidá se za míchání roztok kyseliny benzoové, chuťové přísady a barviva, zředěné trochou vody. Pak se přidá dostatečné množství vody k dosažení požadovaného objemu.

Testy farmaceutického prostředku

Test 1

Postupuje se způsobem, který popsal Holmdahl a kol. (Clin. Exp. Immunol., 70 str. 373 až 378, 1987). Odeberou se vajíčky 4 až 30 myším samicím ve věku přibližně 3 až 10 týdnů. S podáváním sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se započne tři týdny po kastraci experimentální skupiny. Po jednotýdenním podávání sloučeniny obecného vzorce I se myši imunizují krysím kolagenem typu II. Myši se pozorují se zřetelem na klinickou závažnost arthritidy, jak uvádí Holmdahl a kol. (Arthritis Rheum., 29, str. 106, 1986). Shromáždí se serum a zkouší se reaktivní protilátky na kolagenový antityp II. Na konci pokusu se odeberou slezinové buňky pro stanovení aktivity T buňky.

Aktivita se projevuje redukcí titru protilátek antikolagenu typu II stanovenou běžnou zkouškou ELISA. Redukce reaktivity T-buňky na kolagen typu II, prezentovaná na slezinových T-buňkách buňkami s protilátkou, se vyhodnocuje kvantifikací syntézy DNA přijímáním thymidinu. Konečně se hodnotí klinická závažnost onemocnění denně definováním prvních známek erythema a otoku jednoho nebo několika údů. Klinické posouzení se porovnává s histologickým zkoumáním.

Test 2

Podává se krmivo a voda podle libosti 4 až 30 dospělým samicím krys Sprague Dawley. Experimentální skupině se podává sloučenina obecného vzorce I podle vynálezu a všechny krysy se ošetřují obecně, jak popsal Arnason a kol., (Arch. Neurol., 21, str. 103 až 108, 1969). Krysy se hodnotí podle známek experimentální alergické encephalomyelitis (EAE). Krysy se usmrtí 3 až 7 týdnů po započatí podání sloučeniny obecného vzorce I, odstraní se mícha a zkoumá se.

Aktivita sloučeniny obecného vzorce I se posuzuje podle schopnosti sloučeniny inhibovat EAE.

Test 3

Použije se 5 až 50 myší (MRL/lpr a NZB). Redukce anti-DNA protilátek, kvantifikovaná použitím ELISA, jakož také změny doby přežití a histologický průzkum ledvin jsou hodnocenými parametry. Myši se dávkuje sloučenina obecného vzorce I podle vynálezu a hodnotí se shora uvedené parametry pro posouzení postupu onemocnění.

Test 4

Pro klinickou studii se vybere 5 až 50 žen. Ženy jsou v post-menopausálním stavu, to znamená, že u nich ustala menstruace 6 až 12 měsíců před zkouškou a trpí autoimunním onemocněním s jeho symptomy, avšak jinak jsou v dobrém zdravotním stavu. Pro idiosynkratickou a subjektivní povahu těchto poruch se volí kontrolní skupina, to znamená, že jsou ženy rozděleny do dvou skupin, přičemž jedna skupina dostává sloučeninu obecného vzorce I jakožto účinnou látku a druhá skupina dostává placebo. Ženám ve zkoušené skupině se podává 50 až 200 mg účinné látky denně, přičemž terapie pokračuje po dobu 3 až 12 měsíců. Provádějí se přesné záznamy jak počtu tak závažnosti symptomů v obou skupinách a na konci této studie se výsledky porovnávají. Porovnávají se výsledky jak počtu v každé skupině tak výsledky u každé ženy se zřetelem na symptomy, zaznamenané u každé ženy před započítáním zkoušky.

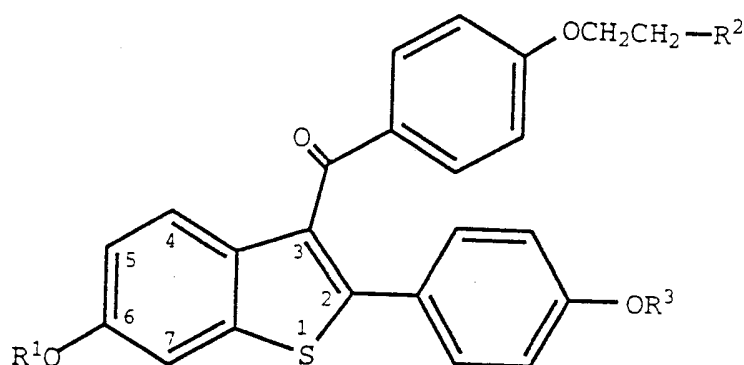
Užitečnost sloučeniny obecného vzorce I je doložena pozitivním působením v případě alespoň jednoho ze shora popsanych testů.

Průmyslová využitelnost

Farmaceutický prostředek pro inhibici autoimunních onemocnění obsahující jako účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbenthiofenu nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl nebo solvát.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro inhibici autoimunních onemocnění, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I



(I)

7 6 1 0 6 1
01500
1 2 3 4 5 6
10

kde znamená

R¹ a R³ na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce -C = O

(C1-6alkyl)

nebo -C = O

Ar

kde znamená Ar popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

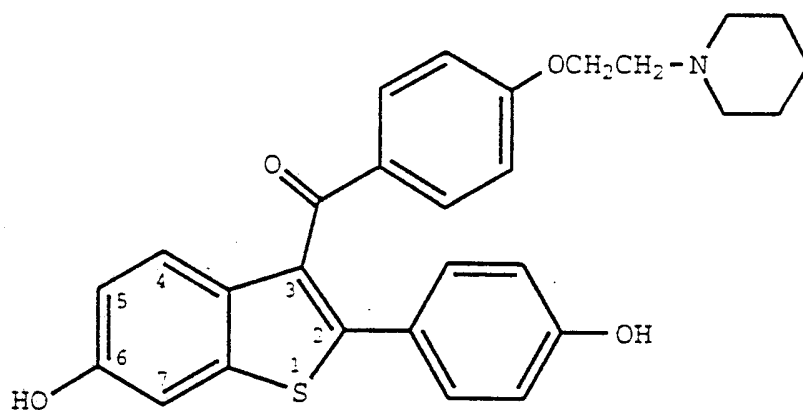
nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.

2. Farmaceutický prostředek pro inhibici autoimunních onemocnění podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, ve formě hydrochloridové soli.

3. Farmaceutický prostředek pro profylaktickou inhibici autoimunních onemocnění podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-aroyle-

benzothiofenu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

4. Farmaceutický prostředek pro inhibici autoimunních onemocnění podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I, kterým je sloučenina vzorce



nebo její hydrochloridová sůl.