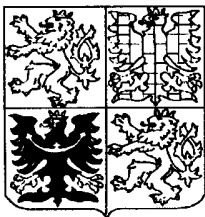


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 19.12.94  
(32) 21.12.93  
(31) 93/168482  
(33) US  
(40) 13.09.95

(21) 3219-94

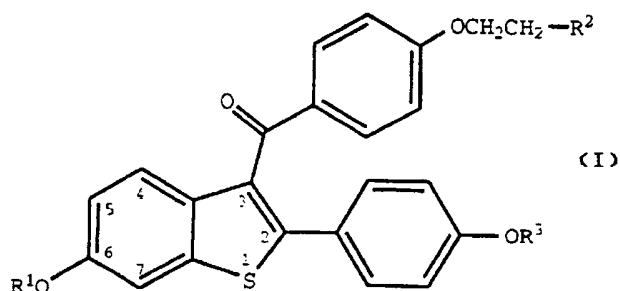
(13) A3

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) Dodge Jeffrey Alan, Indianapolis, IN, US;  
(54) **Farmaceutický prostředek pro inhibici mužské neplodnosti**

(57) Farmaceutický prostředek pro inhibici mužské neplodnosti, obsahující jako účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I, kde znamená  $R^1$  a  $R^3$  na sobě nezávislé H,  $CH_3$ ,  $-CO-(C_{1-6}alkyl)$  nebo  $-CO-Ar$ , kde znamená Ar popřípadě substituovaný fenyl,  $R^2$  pyrrolidino-, hexamethylenimino- nebo piperodinoskupinu, nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.



Úřad  
Národního  
Výzkumného  
ústředí

6 5 3 9 5	01
Doslo	
19. XII. 94	

Úřad 3219-94  
Pl 3219-94

Farmaceutický prostředek pro inhibici mužské neplodnosti

### Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro inhibici mužské neplodnosti.

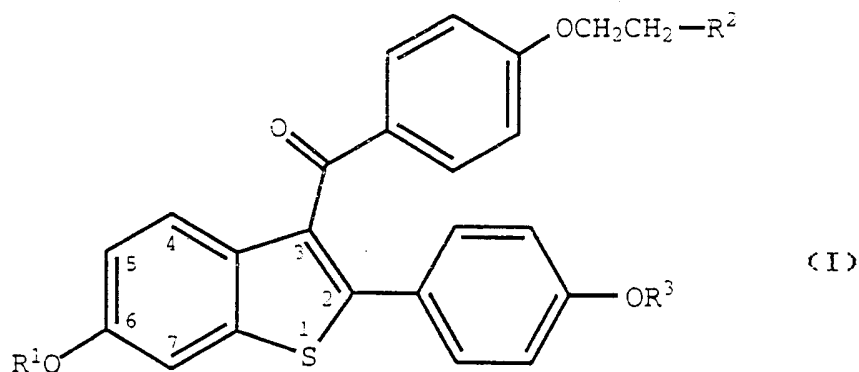
### Dosavadní stav techniky

Zjistilo se, že jedno z pěti manželství ve Spojených státech amerických vykazuje určitý stupeň neplodnosti. Neplodnost se definuje jako neschopnost dosáhnout při heterosexuálním spojení těhotenství v průběhu jednoho roku nechráněného pohlavního styku (Cecil Textbook of Medicine, W.B. Saunders Company, 19. vydání, str. 1339 až 1340, 1992). Hlavní etiologické faktory zahrnují nefunkčnost vaječníků, nenormální funkci vejcovodu, cervikální faktory a faktory mužského sperma (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Merck Research Laboratories, 16. vydání, str. 1768 až 1770, 1992). Zjistilo se, že 6 % mužů v reprodukční věkové skupině je neplodných. Hlavní příčinou mužské neplodnosti je nenormální počet spermat nebo nízká kvalita semene.

Příčinou většiny problémů, spojených s plodností mužů, jsou změny hladin testosteronů. Obzvláště pokles koncentrace tohoto steroidu může vést k neplodnosti a k impotenci. Bylo dobře doloženo, že endogenní estrogen je regulačním faktorem produkce testosteronu ve vzájemném působení s estrogenovým receptorem (Nozu K. a kol., J. Biol. Chem. 256, str. 1915, 1981, Brinkman A. a kol., Endocrinology, 110, str. 1834, 1982). Proto má intratestikulární estrogen klíčovou úlohu v testosteronové steroidogenesis, přičemž zvyšujícími se hladinami estrogeneru se inhibuje produkce testosteronu (Cigorraga S.B. a kol., J. Clin. Invest. 65, str. 699, 1982; Pardon R.S.J., Clin. Endocrinol. Metab. 50, str. 1100, 1980). Je zapotřebí nových způsobů ošetřování nebo prevence mužské neplodnosti. Vynález se právě týká nových účinných látek pro takové ošetřování.

Podstata vynálezu

Farmaceutický prostředek pro inhibici mužské neplodnosti spočívá podle vynálezu v tom, že obsahuje jakožto účinnou látku derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I



kde znamená

R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce  $-C = O$  nebo  $-C = O$   
| |  
(C<sub>1</sub>-6alkyl) Ar

kde znamená Ar popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, R<sup>2</sup> pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

nebo jeho farmaceuticky vhodné soli a solváty.

Vynález je založen na objevu, že vybrané deriváty 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I jsou užitečné pro mužské neplodnosti. Podle vynálezu se postupuje tak, že se mužům, kteří takové ošetření potřebují, podává dávka vybraného derivátu 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu, účinná pro inhibici mužské neplodnosti. Výraz "inhibice" zde má obecně známý význam a zahrnuje profylaktické ošetřování mužů, kteří by mohli mít shora uvedené problémy a kontrolu a/nebo ošetřování již nastalé neplodnosti mužů. Farmaceutické prostředky podle vynálezu jsou užitečné jak pro terapeutické tak pro profylaktické ošetřování.

Raloxifen, sloučenina spadající pod obecný vzorec I, je

hydrochloridovou solí sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> atom vodíku a R<sup>2</sup> 1-piperidinylovou skupinu a je nukleární regulátorovou molekulou. Ukázalo se, že raloxifen se váže na estrogenový receptor a původně se považoval za molekulu, jejíž funkce a farmakologie byla antiestrogenní v tom, že blokoval schopnost estrogenu aktivovat děložní tkáň a rakoviny prsu, závislé na estrogenu. Tím raloxifen blokuje činnost estrogenu v některých buňkách avšak v buňkách jiného typu aktivuje raloxifen některé geny jako estrogen a má stejnou farmakologii, například osteoporosu a hyperlipidemia. Proto se raloxifen označuje jako antiestrogen se smíšenými agonist-antagonistovými vlastnostmi. Jedinečný profil, který raloxifen má a odlišnost od estrogenu se nyní považují za jedinečné k aktivaci a/nebo k potlačování různých funkcí genu raloxifen-estrogenovým receptorovým komplexem jako protikladu k aktivaci a/nebo k potlačování genů estrogenovým receptorovým komplexem. Proto jakkoliv raloxifen a estrogen využívají stejného receptoru, farmakologický výsledek z regulace genu těmito dvěma látkami není snadno předpověditelný a je pro každou z nich jedinečný. Předpokládá se, že sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu působí zde tím, že blokují inhibiční vlastnosti estrogenu na produkci testosteronu.

Obecně se sloučeniny zpracovávají s běžnými excipienty, řediteli nebo nosiči a lisují se na tablety nebo se zpracovávají 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 2-fenyl-3-arylbenthiofenu obecného vzorce I se mohou připravovat o sobě známými způsoby nebo způsoby podrobně popsány v amerických patentových spisech číslo 4 133814, 4 418068 a 4 380635. Obecně se vychází z benzo[b]thiofenu 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. Jakožto substituovaná fenylová skupina se uvádějí fenylová skupina substituovaná jedním nebo dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu, atom chloru nebo fluoru nebo trichlormethylovou nebo trifluormethylovou skupinu.

Deriváty 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I, používané 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, fosforová a sírová. Může se také používat soli odvozených od organických kyselin, jako jsou například alifatické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny, fenylovou skupinou substituované alkanooxové 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,  $\beta$ -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, sul-

fonát, benzensulfonát, p-bromfenylsulfonát, chlorbenzensulfonát, 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 hydrogenuhlíčitany 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, hydrogenuhlíčitán 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; zvlhčovač, jako je glycerol; rozptylovací přísady, jako je uhličitán vápenatý a hydrogenuhlíčitán sodný; činidla, zpomalující rozpouštění, jako je parafin; činidla urychlující resorpci, jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; povrchově ak-

tivní činidla, jako je cetylalkohol, glycerolmonostearát; adsorpční nosiče, jako jsou kaolin a bentonit; a mazadla, jako je maspek, stearat 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 určité době. Povlaky, obaly a chránicí matrice se mohou připravovat například z polymerních látek nebo z vosků.

Určitá dávka podávané sloučeniny obecného vzorce I, potřebná pro inhibici mužské neplodnosti, závisí na závažnosti stavu, na cestě podání a na podobných skutečnostech a stanovuje ji lékař. Zpravidla je denní dávka účinné látky přibližně 0,1 až přibližně 1000 mg/den a především přibližně 50 až přibližně 200 mg/den. Taková dávka se podává najednou nebo ve třech denních dávkách nebo i častěji podle potřeby efektivního ošetření.

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. Vhodné je podávání orální cestou. Pro takové účely jsou vhodné následující 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<sup>2</sup> piperidinoskupinu a R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> 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, mikrokrystalická	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, mikrokrystalická	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 sítím No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a důkladně se promísí. Se získaným práškem se smísí roztok polyvinylpyrrolidonu a směs se vede sítím No. 14 mesh U.S. (průměr ok 1400 mikrometrů). Takto získané granule se suší při teplotě 50 až 60 °C, vedou sítím No.18 mesh U.S. (průměr ok 1000 mikrometrů). Natriumkarboxymethylovaný škrob, stearat hořečnatý a mastek se vedou sítím 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

Suspenze 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 mg
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
chuťová přísada	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5,0 ml

Účinná látka se vede sítím 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

Test popsal Cigorraga a kol. (J. Clin. Invest, 65, str. 699 až 705, březen 1980)

Pro klinickou studii se vybere 5 až 50 krysíků samců (o hmotnosti 200 až 250 g). Gonadotropinem navozené desensitizace Leydigových buněk se dosahuje intravenózním vstříknutím hCG nebo

subkutánním vstříknutím GnRH. Sloučenina obecného vzorce I podle vynálezu se podává s intravenozní hCG dávkou nebo samotná kontrole a před subkutánním podáním LH uvolňujícího hormonu. Krysy se usmrtí odříznutím hlavičky 2 nebo 3 dny po vstříknutí gonadotropinu nebo GnRH a připraví se interstitiální buňky zkoušených normálních a ošetřených krys kolagenasovou digescí. Buňky se dále frakcionují gradientem hustoty odstředěním, čímž se získají vyčištěné buněčné preparáty obsahující více než 90 % Leydigových buněk podle morfologických kritérií a podle metabolické odezvy. Vyčištěné Leydigovy buňky se jednou promyjí a resuspendují se v prostředí, obsahujícím 0,1 % hovězího serového albuminu. Podíl inkubačního prostředí k buňkám je ekvivalentní 2 ml/varle, čímž se získá přibližně  $10^6$  vyčištěných Leydigových buněk/ml.

Leydigovy buňky se inkubují s čištěným hCG nebo s dibutyrylcyklickým (c)AMP (BtzcAMP). Když se má měřit pregnenolonová akumulace, přidají se inhibitory  $3\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenasy a 17-hydroxylasa do buněčných inkubací před přidáním stimulu. Podobně se připravují kontrolní inkubace.

Skupiny krys se také studují po následujícím ošetření (a) kontrola; (b) intravenozní vstříknutí hCG; (c) intravenozní vstříknutí hCG plus sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a i.m.; (d) subkutánní vstříknutí hCG. Krysy se usmrtí ve stanovené době po vstříknutí. Shromáždí se vzorky krve a serum se uloží při teplotě  $-70^\circ\text{C}$  před analýzou na testosteron. Vyjmou se varlata a udržují se ve zmrazeném stavu až do analýzy na estradiol  $17\beta$ , testosteron, progesteron a  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron.

#### Zkouška steroidů a sera hCG

Odpouzďená varlata se homogenizují v PBS/varle a extrahují se ethylacetátem před přidáním stopovacích množství H-steroidů k vypočtení ztrát v průběhu frakcionace. Měří se testosteron a testosteronový obsah extraktů varlete a stanoví se serum po izolaci steroidu. Měří se pregnenolon s vysoce specifickým králičím antiserem na 11-hemisukcinátalbuminový konjugát. Radioimunozkoušky  $17\alpha$ -hydroxyprogesteronu se provádějí s antiserem na derivát

3-karboxymethyloximu. Zkoušky  $17\beta$ -estradiolu se provádějí za použití vysoce specifického králičího antisera na 6-ketoestradiolový konjugát na hovězí serový albumin. Měří se imunoreaktivní koncentrace serového hCG.

Zkouška LH receptorů v dispergovaných Leydigových buňkách

Připraví se radiojodovaný značkovač laktoperoxidasovým způsobem a čistí se chromatografií na sepharose-konkanavalin A. Čištěné Leydigovy buňky ( $5 \times 10^5$ ) se inkubují po dobu tří hodin při teplotě  $34^\circ\text{C}$  s  $5 \times 10^5$  dpm  $^{125}\text{J}$ -hCG (specifická aktivita  $40 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ ) za přidání hCG k zajištění receptorové saturace. Stanovuje se nespecifické vázání inkubací buněk se značkováným hormonem v přítomnosti neznačkováného hCG. Vypočtou se všechny vazné kapacity pro stanovení replikátu specifického  $^{125}\text{J}$ -hCG vázání při nasycení, s korekcí na specifickou aktivitu a na maximální schopnost vázání značkováného preparátu. Vypočte se střední vazná kapacita pro každou pokusnou skupinu a vyjádří se jako procento kontrolních hodnot nebo jako počet receptorových míst na buňku.

Vzrůst buněčných HL receptorů a/nebo testosteronové odezvy nebo předcházení snížení maximální testosteronové odezvy v Leydigových buňkách hCG desensitizovaných krys objasňuje účinnost sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I.

## Test 2

Pro klinickou zkoušku se volí 5 až 50 mužů, kteří jsou v dobrém zdravotním stavu, trpí však neplodností. Muži jsou rozděleni do dvou skupin, přičemž jedna skupina dostává sloučeninu obecného vzorce I jakožto účinnou látku a druhá skupina dostává placebo. V případě všech mužů se posuzuje kvalita a kvantita sperma. Mužům se podává orálně 50 až 200 mg účinné látky denně, přičemž terapie pokračuje po dobu 3 až 12 měsíců. Provádějí se přesné záznamy v případě obou skupin a na konci studie se výsledky porovnávají mezi členy každé skupiny i v případě jednotlivých mužů, se zřetelem na stav před započatím léčby.

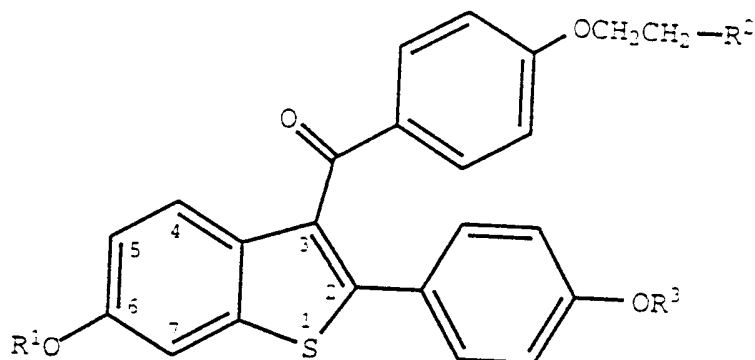
Užitečnost sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu je potvrzena jejich účinností při alespoň jednom ze shora popsaných testů.

#### Průmyslová využitelnost

Farmaceutický prostředek pro inhibici mužské neplodnosti obsahující jako účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu 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 mužské neplodnosti, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I

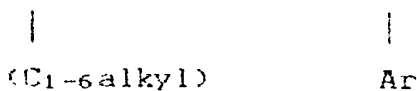


(I) 78106

78106
010
96889
10

kde znamená

R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce -C = O



kde znamená Ar popřípadě substituovanou fenylovou skupinu,

R<sup>2</sup> pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

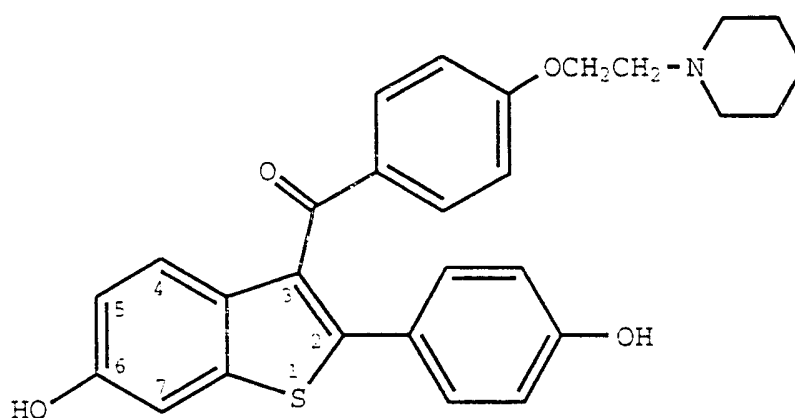
nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.

2. Farmaceutický prostředek pro inhibici mužské neplodnosti podle nároku 1, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, ve formě hydrochloridové soli.

3. Farmaceutický prostředek pro profylaktickou inhibici mužské neplodnosti podle nároku 1, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v náro-

ku 1 uvedený význam.

4. Farmaceutický prostředek pro inhibici mužské neplodnosti 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-arylbenzothiofenu obecného vzorce I, kterým je sloučenina vzorce



nebo její hydrochloridová sůl.