

600k/89

100000

59604

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

54.320/BE

K I V O N A T

Eljón tieno-triazolo-1,4-diazepineket
PAF-antagonisták ~~és~~ tartalmazó gyógyszerkészítmények ~~és~~
~~előállítására~~ autoimmun betegségek kezelésére alkalmas

Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1989. 08. 23.

Elsőbbsége: 1988. 08. 24. (P 38 28 678.5),

Német Szövetségi Köztársaság

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP89/00992

A nemzetközi közzététel száma: WO 90/01927

A találmány ~~autoimmun betegségek kezelésére alkalmas,~~
PAF-antagonistákat tartalmazó gyógyszerkészítményekre és
előállításukra vonatkozik.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatóanyag-
ként tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin- ~~vagy~~
~~benzodiazepin~~-származékokat és adott esetben immunszuppresz-
ziv hatású anyagokat tartalmaznak, és használatuk kedvezően
csökkenti a hosszú időtartamú ciklosporin-kezelés nemkívánt
mellékhatásait.

Rehová

600k/89

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

10000
59604

51.320/BE

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

Nr. AGIK 31/55

Eljárás PAF-antagonista tieno-triazolo-1,4-diazepineket tartalmazó, autoimmun betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására

BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM AM RHEIN,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók: LOHMANN Helmut, INGELHEIM AM RHEIN,

MEADE Christopher John Montague, BINGEN BÜDESHEIM,

FROELKE Wilhelm, INGELHEIM AM RHEIN,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1989. 08. 23.

Elsőbbsége: 1988. 08. 24. (P 38 28 678.5)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP89/00992

A nemzetközi közzététel száma: WO 90/01927

A jelen találmány tárgyát autoimmun betegségek kezelésére alkalmas PAF-antagonista tieno-triazolo-1,4-diazepineket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárás képezi (PAF = platelet activating factor = trombocita aktiváló faktor).

Idiopátiás trombocitopéniás purpurában (ITP) (a trombociták számának csökkenésével járó ismeretlen eredetű apró bőrbevérzések), az immunrendszer rendellenes működésével járó beteg-

ségben a test saját trombocitáinak rohamos pusztulása lép fel, a trombociták végül a lépben semmisülnek meg. A trombociták élettartama a normális 10 nap helyett gyakran pusztán néhány óra, és ennek kompenzálására a trombocitákat képző csontvelőóriás-sejtek (megakariociták) a csontvelőben megtöbbszöröződnek.

Ezideig ez a betegség az esetek 60-80%-ában végzetes volt. A szteroidokkal, különösen prednizolonnal végzett kezelés óta az ITP prognózisa lényegesen javult.

Ennél a kóresetnél a terápiát, például a gyógyszeres kezelést sok esetben a paciens egész életén keresztül fenn kell tartani. A hosszú időtartamú kortizon-terápia hátrányai pedig az ilyen területen járatosak előtt jól ismertek.

Vizsgálataink során meglepő módon arra a felfedezésre jutottunk, hogy ^{tieno-tiazolo-1,4-diazepin} PAF-antagonisták (PAF-acether antagonisták) hatásosan alkalmazhatók autoimmun betegségek, különösen idiopátiás trombocitopénias purpura (ITP) kezelésénél anélkül, hogy fokoznák a szteroidos kezelés ismert mellékhatásait.

PAF-antagonistaként használt vegyületek a szabadalmi irodalomból és speciális irodalmi közleményekből [például Prostaglandins 35, 781 (1988)] ismertek. Ismert PAF-antagonistákra az SDZ 63-441, SDZ 63-675, L 659.886, BN 52 111 tetrahidrofurán-származékok, az RP 59 227 típusu tiazolszármazékok, az SDZ 64 412 és SDZ 63 135 típusu imidazo[2,1-a]izokinolin-származékok, az SRI 63 441, RO 19-3704, CV 6209 típusu dihidropiridin-vegyületek és hetrazepin típusu vegyületek, így tienodiaizepinek

és benzodiazepinek emlithetők példakként, melyek a 176 928, 176 927, 176 929, 268 242, 320 922, 315 698 és 316 456 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésekben szerepelnek. Előnyösek a 230 942, 240 899, 194 416, 254 245, 268 242 és 255 028 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentések szerinti PAF-antagonisták, amelyeket hivatkozásként szerepeltetünk a jelen leírásban. Különösen az alábbi felsorolásban szereplő vegyületek előnyösek:

2-[4-(2-klór-fenil)-1-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin]-karbonsav-morfolid,

2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin]-karboxamid,

N,N-dietil-2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-acetamid,

N,N-bisz(2-hidroxi-etil)-2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-acetamid,

N-metil-2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-acetamid,

N-izopropil-2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-acetamid,

N,N-dimetil-2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-acetamid,

2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-ecetsav-N-metil-piperazid,

2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-ecetsav-pirrolidid,

2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-
[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-ecetsav-piperidid,
2-[4-(2-klór-fenil)-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-
diazepin-2-il]-ecetsav-morfolid,
2-[9-bróm-4-(2-klór-fenil)-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-
-a][1,4]diazepin-2-il]-ecetsav-morfolid,
2-[4-(2-klór-fenil)-9-metoxi-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-
-a][1,4]diazepin-2-il]-ecetsav-morfolid,
4-[6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzo-
tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin]-karbonsav-
-morfolid,
3-[6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzo-
tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin]-karbonsav-
-morfolid,
N,N-dietil-3-[6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-
-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin]-
-karboxamid,
N,N-dietil-4-[6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-
-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin]-karb-
oxamid,
6-(2-klór-fenil)-11-metil-4-[(4-metil-piperazinil)-karbonil]-
-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-
-a][1,4]diazepin,

4-[N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-karbamoil]-6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

4-(N,N-dimetil-karbamoil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin,

3-(N,N-dietil-karbamoil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

10-bróm-3-(N,N-dietil-karbamoil)-5-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

10-bróm-5-(2-klór-fenil)-4-[N-((morfolino-karbonil)-metil)-karbamoil]-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

6-(2-klór-fenil)-11-metil-4-(morfolino-karbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin,

4-(N,N-dietil-amino)-6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin,

5-(2-klór-fenil)-10-metil-3-(morfolino-metil)-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

3-(acetoxi-metil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

5-(2-klór-fenil)-10-metil-3-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin,

3-(2,6-dimetil-morfolino-metil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

3-(acetoxi-metil)-5-(2-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

4-(acetoxi-metil)-6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin,

3-(acetoxi-metil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin,

3-[(N,N-dietil-amino)-metil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

4-(hidroxi-metil)-6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

6-(2-klór-fenil)-11-metil-4-(morfolino-metil)-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

6-(2-klór-fenil)-4-[(1-pirazolil)-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

4-(4,4-dimetil-2-oxazolin-2-il)-6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

4-(4,4-dimetil-2-imidazolin-2-il)-6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

6-(2-klór-fenil)-11-metil-4-(1,4,4-trimetil-2-imidazolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

4-karbamoil-6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

6-(2-klór-fenil)-4-(morfolino-karbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin,

4-(4,4-dimetil-2-tiazolin-2-il)-6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

4-amino-6-(2-klór-fenil)-11-metil-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

5-(2-klór-fenil)-10-metil-3-(morfolino-metil)-3,4-dihidro-2H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin,

6-(2-klór-fenil)-11-metil-4-[(1,2,4-triazol-1-il)-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

6-(2-klór-fenil)-11-metil-4-[(1,2,4-triazol-1-il)-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-8H-[1]benzotieno[3,2-f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin.

Főként a következők előnyösek:

6-(2-klór-fenil)-1-metil-8-(morfolino-karbonil)-8,9-dihidro-4H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-a][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Web 2170),

4-(2-klór-fenil)-9-metil-2-[2-(morfolino-karbonil)-etil]-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Web 2086),

8-(N,N-dipropil-karbamoil)-6-(2-klór-fenil)-1-metil-8,9-dihidro-4H,7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Web 2347).

Egy 52 éves koru ITP-ben szenvedő férfi paciensenél, akit prednizolon helyett szájon át napi 4x20 mg Web 2086 PAF-antagonistával (4-(2-klór-fenil)-9-metil-2-[2-(morfolino-karbonil)-etil]-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinnel) kezeltek, a trombociták számának olyan gyors növekedését észlelték, amit az illető páciensenél 3 éve, mióta a betegséget érdemben diagnosztizáltak, és szteroidokkal kezelték, még soha nem észleltek. Miután a Web 2086 adagolását 10 nap elteltével megszakítottuk, annak megfelelő csökkenést észleltünk a trombociták számában, amit feltételeztünk. (Lásd 1. ábra).

A PAF-antagonistákkal végzett kezelés előnye a trombociták számának gyors növekedésén túl az olyan mellékhatások teljes hiánya, amelyeket eddig az ilyen kezelésre használt gyógyszer adagolása során embernél észleltek. Egyszeri dózis esetén szájon át való beadásnál 5 és 50 mg közötti adagolási tartomány tűnik megfelelőnek, míg intravénás beadás esetén 2,5 és 30 mg közé eső egyszeri dózisok ajánlatosak.

Egy másik elképzelés szerint a PAF-antagonistát egy alacsony dózisban beadott kofaktorral párosítva használjuk. Lehetséges kofaktorokra példaként immunszuppresszáns hatással rendelkező vegyületek, valamint kis koncentrációban adagolt szteroidok emlithetők.

A szakterület irodalmából és gyakorlatából ismert, hogy

az ismeretlen eredetű trombocitopénias purpura (ITP) kezelésére immunszuppresszív anyagok, mint például ciklosporin, javallottak. Amint ismeretes, a ciklosporinok erős mellékhatásokat okoznak. A jelen találmány szerinti készítmények alkalmazása jelentősen csökkenti ezeket a mellékhatásokat. Ezzel kapcsolatban különleges figyelmet kell szentelni az olyan gyógyszerkészítményeknek, amelyek a 176 928, 268 242, 230 942, 240 899, 194 416, 254 245 és 255 028 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésekben felsorolt valamely PAF-antagonistát és egy ciklosporint, különösen ciklosporin A-t, azatiopirint vagy prednizolont tartalmaznak. Az előbb felsorolt európai szabadalmi bejelentésekben főként a tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin vagy -[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin származékai szerepelnek. Kiemelkedő jelentőségűek a Web 2086, Web 2170 vagy Web 2347 PAF-antagonistákat és egy ciklosporint, különösen ciklosporin A-t tartalmazó készítmények.

A ciklosporinok egyik jelentős mellékhatása a nefrotoxicitás, vagyis a vesére mérgező hatás. [Lásd Mihatsch, M.J., Thiel, G., Spitchtin, H.P., Oberholzer, M., Brunner, F.P., Harder, F. és munkatársaik: Transplant. Proc. 15, 2821-2835 (1983)].

A spontán hipertenzív (SH) him patkányok ciklosporinnal végzett kezelése a vesék károsodását okozza, amit ciklosporin nefrotoxicitásának modelljeként használnak. [Ryffel, B., Siegel, H., Mueller, A.M., Hauser, R., Mihatsch, M.J.; Transplant. Proc. 17, 1430-1431 (1985)].

Ez a nefrotoxicitás szérum-kreatinin mérésekkel figyelhető. A szérum-kreatinin szint emelkedése a vesekárosodás egyértelmű jelzője. Egyenként 8 SH paktányból álló csoportoknak szájon át 28 napon keresztül vagy 2, 25 vagy 50 mg/kg ciklosporint; 2, 25 vagy 50 mg/kg ciklosporint és 13 mg/kg WEB 2170-et; 13 mg/kg WEB 2170-et adunk be önmagában vagy vehikulumokkal (olivaolaj és víz önmagában). A kezelés megkezdése előtt és utána 4, 13, 22 és 29 nappal vérmintákat veszünk. A szérum-kreatinin átlagos szintje a ciklosporinnal és WEB 2170-nel kezelt patkányoknál alacsonyabb volt, mint a csak ciklosporinnal kezelt paktányok esetében. A hatás statisztikailag kifejezett volt ($0,05 > p$). Szemléltetésként megadjuk a naponta mért átlagos kreatinin-szinteket mikromól/liter szérum egységekben:

Vehikulum	56
13 mg/kg WEB 2170 egyedül	55
2 mg/kg ciklosporin egyedül	59
25 mg/kg ciklosporin egyedül	93
50 mg/kg ciklosporin egyedül	71
13 mg/kg WEB 2170 és	
2 mg/kg ciklosporin	53
13 mg/kg WEB 2170 és	
25 mg/kg ciklosporin	65
13 mg/kg WEB 2170 és	
50 mg/kg ciklosporin	67

Az ITP (Werlhof-szindróma) mint autoimmun betegség etiológiája következtében PAF-antagonistákkal, főleg 4-(2-klór-fenil)-9-metil-2-[2-(morfolino-karbonil)-etil]-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinnel végzett kezelés jávallott a következő autoimmun betegségek, például autoimmun hemolitikus anémia, autoimmunológiásan fellépő glomerulonefritis, Hashimoto-szindróma, primer mixödéma, vészes vérszegénység, autoimmun sorvadásos gyomorhurut (atrofiás gastritis), Addison-kór, ifjúkori cukorbeteg (juvenilis diabetes), Goodpasture-szindróma, idiopátiás leukocitopénia, primer epecirrhosis, aktiv vagy krónikus aggresszív hepatitis (HBsAg-neg.), fekélyesedő vastagbélgyulladás (colitis ukerosa), krónikus sokizületi gyulladás és szisztémikus bőrtuberkulózis (systemic lupus erythematosus; SLE) esetében is.

A 4-(2-klór-fenil)-9-metil-2-[2-(morfolino-karbonil)-etil]-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin szintézise és a galenusi készítmények előállítása a DE A1 35 02 392 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánosságra hozatali iratból ismert (1. példa). A Web 2170 és Web 2347 szintézise a 254 245 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésből ismert. A hatóanyagokat a szokásos galenusi készítmények, például tabletták, kúpok vagy injekciós oldatok formájában alkalmazzák. Ezek előállításának részleteit a 194 416 és 254 245 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésekben közlik, melyeket itt hivatkozásként szerepeltetünk.

Egy PAF-antagonistát és egy immunszuppresszív hatású anyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények általában a hatóanyag összmennyiségéhez viszonyítva 40 tömeg%-ig terjedő mennyiségű immunszuppresszív hatású anyagot tartalmaznak. Előnyös a 10 és 20 tömeg% közötti mennyiség. A PAF-antagonista mennyisége a készítményekben szájon át való beadás esetén egyszeri dózisonként 5 és 50 mg közötti, és intravénás beadás esetén 2 és 30 mg közötti.

A jelen találmány szerinti készítmények például az alábbi példákkal szemléltetett galenusi gyógyszerkészítmények formájában használhatók.

1. példa

Tabletták.

5 tömegrésznyi előbbieken felsorolt valamely

hatóanyag,

1 tömegrésznyi sztearinsav,

194 tömegrésznyi glükóz.

Az alkotórészeket 200 mg tömegű tablettákká préseljük.

2. példa

Ampullázott oldatok.

5 mg hatóanyag,

45 mg nátrium-klorid,

kiegészítve 5 ml-re injekciós minőségű vízzel.

Az 1. ábrán a trombociták száma (ezrekben) látható az idő (napok) függvényében. A kezelés a 0. napon kezdődik, és

- amint várható volt - bizonyos látens idő után a trombociták száma az ezt követő napon nagyon gyorsan emelkedik a kezelés során a körülbelül 150.000-as közelítőleg normális szintre. Miután a kezelés befejeződik, a 11. napon a trombociták száma ismét csökken, amint azt vártuk.

A trombocitákat ismert módszerekkel egy Coulter Counter^R Model S-Plus II segítségével számoltuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az ismert módon előállított PAF-antagonista tieno-triazolo-1,4-diazepineket a gyógyszertechnológiában szokásos hordozó, higító és/vagy egyéb segédanyagokkal keverve autoimmun betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményekké dolgozzuk fel.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy idiopátiás trombocitopéniás purpura kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményeket állítunk elő.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy PAF-antagonistaként egy tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-származékot használunk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy PAF-antagonistaként Web 2086-ot, Web 2170-et vagy Web 2347-et használunk.

5. Eljárás autoimmun betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy PAF-antagonista tieno-triazolo-1,4-diazepint és egy immunszuppresszív hatású anyagot a gyógyszertechnológiában szokásos hordozó-, higító- és/vagy egyéb segédanyagokkal keverünk össze, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy PAF-antagonistaként egy tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-származékot használunk.

7. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy PAF-antagonistaként Web 2086-ot, Web 2170-et vagy Web 2347-et használunk.

8. Az 5-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy immunszuppresszív hatású anyagként egy ciklosporint használunk.

1 lap rajz

A meghatalmazott:

Baliczay László
szabadalmi ügyvivő
az B.M.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Deáktervező u. 10.
Telefon: 153-3663, Fax: 153-3664

6004/89

16536

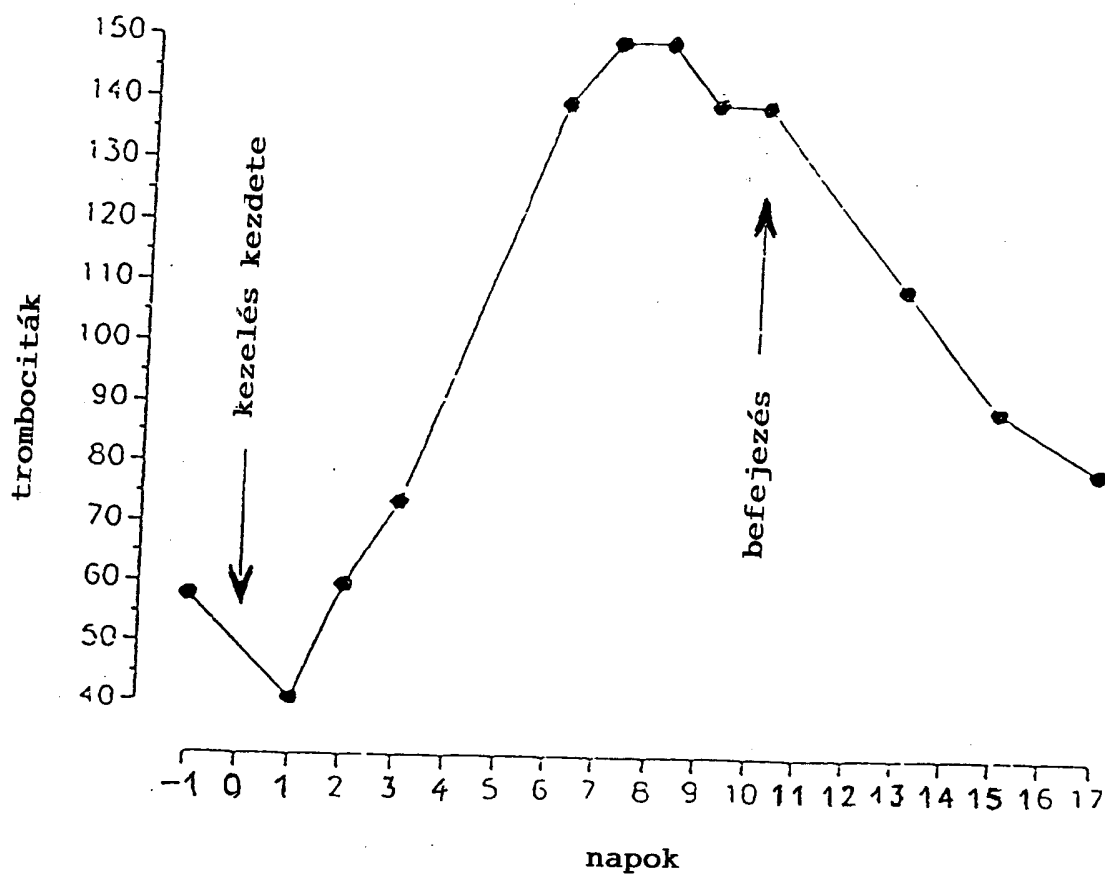
39604

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

51.320/BE

1/1

1. Á B R A



SBG & K.
Budapesti Nemzeti Ügyvédi
és Szabványügyi Iroda
10. Budapest, Dózsa u. 10.
Telefon: 131-3013, 131-4200