ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 19.12.94

(32) 21.12.93

(31) 93/171386

(33) US

(40) 16.08.95

(21) 3208-94

(13) A3

6(51)

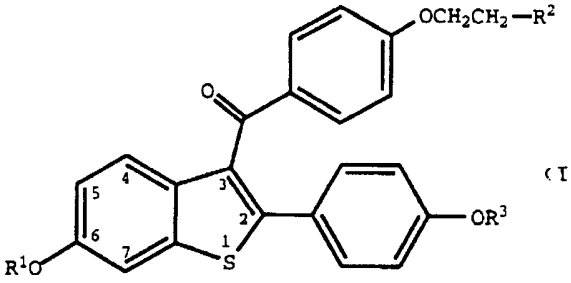
A 61 K 31/38
A 61 K 31/40
A 61 K 31/445

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

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

(54) Farmaceutický prostředek pro inhibici pulmonárních hypertenzivních onemocnění

(57) Farmaceutický prostředek pro inhibici pulmonárních hypertenzivních onemocnění, obsahující jako účinnou látku derivát 2-fenyl-3-aroylbenzothiofenu 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 substituovaný fenyl a R_2 pyrrolidino-, hexamethylenimino- nebo piperidinoskupinu, nebo jeho farmaceuticky vhodné soli a solváty.



(I)

24 66686
PV 3208-97

Úřad

Farmaceutický prostředek pro inhi nárních hypertenzivních onemocnění

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
Došlo 19. XII 97
Čí 65357

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro inhibici pulmonárních hypertenzivních onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Pulmonární hypertenze je vážné, život ohrožující spektrum onemocnění četné ethiologie. Toto onemocnění zahrnuje vrozené nenormality plic, thorax a diafragma, vrozené a získané valvulární nebo myokardiální nemoci, obstruktivní onemocnění plic, přičemž tato onemocnění mohou být komplikována autoimunními nemocemi, vasculitis a nemocemi na bázi kolagenu (Rubin, Chest. 104, str. 236, 1993). Nemocní s pulmonární hypertenzí mají často symptomy, jako jsou dušnost, pocit únavy, náhlé přechodné bezvědomí, bolesti na prsou a mají zvýšený pulmonární arteriální tlak a vykazují výběžek pulmonární arterie, rozšíření cév a pokles periferálních cév na radiografu hrudi (Rich, Ann.Internal. Med., 107, str. 216, 1987).

Jakkoliv vykazuje pulmonární hypertense četné etiologie, zdá se, že primární pulmonární hypertenze zahrnuje autoimunní složku a označuje se jakožto komplikace nemocných se smíšeným onemocněním pojivových tkání, jako jsou reumatoidní arthritis, Sjogrenův syndrom, systemická sklerosa a lupus (Sato, Hum. Path. 24, str. 199, 1993). Primární pulmonární hypertense se vyskytuje u žen 1,7 krát častěji než u mužů při největším výskytu mezi třicátým a čtyřicátým rokem (Rich, Ann. Internal. Med., 107, str. 216, 1987). Vzrůstající výskyt primární pulmonární hypertense u žen od dětského věku, jakož také klinická pozorování, že onemocnění může vypuknout v těhotenství a při orální antikoncepci (Miller, Ann. Rheum. Dis.46, str. 159, 1987 a Farhat a kol., J. PET., 261, str. 686, 1992) poukazují na úlohu estrogenu v tomto chorob-

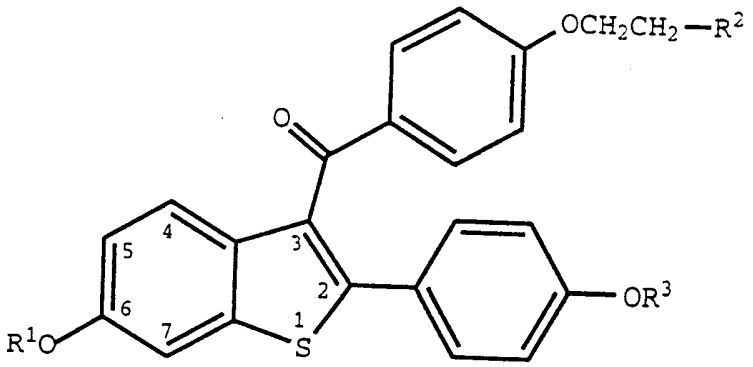
ném procesu. Farhat a kol. doložili, že esxtradiol potenciuje vasopresorovou odezvu na thromboxanové mimetikum v promytých krysích plicích (J. PET., 261, str. 686, 1992). Úloha estrogenu v pulmonární hypertensi je však komplexní a může být závislá na etiologii chorobného procesu. V případě krysího modelu pulmonární hypertenze navozená vstříknutím monokrotalinpyrrolu (Reindel, Tox Appl. Pharm., 106, str. 179, 1990), progresivní pulmonární hypertenze, pravá ventrikulární hypertrofie a interestinální edema okolo širokých dýchcích est krevních cév se stává zřejmou, podobně k patologii, pozorovane u mužů. Ošetřování estradiolem snižuje ventrikulární hypertrofii a předchází interstitiálnímu edema v tomto modelu (Farhat a kol., Br.J. Pharm., 110, str. 719, 1993), stejně jako zeslabuje hypoxické vasokonstriktivní odezvy v izolovaných ovčích plicích (Gordon a kol., J.Appl.Physiol., 61, str. 2116, 1986).

Běžná terapie pulmonární hypertense je nepřiměřená a závisí silně na použití vasodilátorů, diuretik a antikoagulantů (Rubin, Drugs, 43, str. 37, 1992; Palevsky, JAMA, 265, str. 1014, 1991). Vasodilátory jsou účinné pouze u malé podskupiny pacientů s primární pulmonární hypertensí a jsou komplikovány systemickými hypotensivními odezvami. S omezenou účinností bylo také použito infuze prostacyklinu a vysoké dávky vápníkových blokátorů kanálků. U pacientů nereagujících na vasodilátorovou terapii bylo použito transplantace srdce a plic a samotných plic, avšak vzhledem k úmrtnosti při chirurgických zásazích se tento zákrok omezuje pouze na pacienty, jejichž stav se trvale zhoršuje přes agresivní terapii v centrech, o nichž se ze zkušenosti ví, že zapříčiňují tuto nemoc. Pacienti umírají často na selhání pravé strany srdce a jedinci, kteří mají náznaky poruchy pravého srdce přežívají 6 až 12 měsíců (Rubin, Drugs, 43, str. 37, 1992).

Nemoci pulmonární hypertense jsou proto charakterizovány nepřiměřenou terapií, nutností transplantace orgánů a špatnou prognozou, takže existuje potřeba nových terapií.

Podstata vynálezu

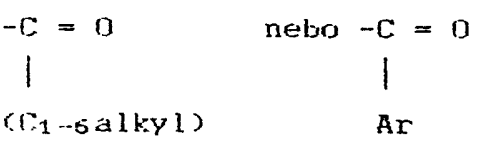
Farmaceutický prostředek pro inhibici pulmonárních hypertenzivních onemocnění spočívá podle vynálezu v tom, že obsahuje jakožto účinnou látku derivát 2-fenyl-3-aroylbenzothiofenu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

R_1 a R_3 na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce



kde znamená Ar popřípadě substituovnou fenylovou skupinu,

R_2 pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

nebo jeho farmaceuticky vhodné soli a solváty.

Vynález je založen na objevu, že vybrané deriváty 2-fenyl-3-aroylbenzothiofenu (benzotziofeny) obecného vzorce I jsou užitečné pro inhibici pulmonárních hypertenzivních onemocnění. 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 pulmonárních hypertenzivních onemocnění.

Výrazu "inhibice" se zde používá v jeho obecném významu a zahrnuje prohibici, předcházení, potlačení, zpomalení, zastavení nebo opakovaný postup, závažnosti onemocnění nebo symptomů.

Farmaceutické prostředky se podávají terapeuticky a/nebo profylakticky podle potřeby.

Pulmonární hypertenzivní onemocnění zahrnuje stavy charakterizované vzrůstem krevního tlaku v krevních cévách zásobujících plíce a může zvyšovat komplikace spojené s plicní embolií se selháním srdce, s valvulárním onemocněním, s chronickým onemocněním plic a s autoimunitou.

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 intravenozní 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 popsanými v amerických patetnových 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 chránící skupina, sloučenina se alkyluje, chránící 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 fysio-

logicky 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 solí odvozených od organických kyselin, jako jsou například alifatické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny, fenylovou skupinou substituované alkanoové 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, isobutyrát, fenylbutyrát, β-hydroxybutyrát, 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, 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 množství 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, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan 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 přípravů 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; zvlhčovalda, jako je glycerol; rozptylovací přísady, jako je uhličitan vápenatý a hydrogenuhličitan sodný; činidla, 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 mastek, 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 mož-

nosti 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 pulmonární hypertense nebo jeho symptom 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 ženám (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, 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 sítem No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a důkladně se promísí. Se získa-

ným 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

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 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 Farhatem a kol. J.Pet, 261, str. 686 1992). Usmrtí se čtyři až třicet krys. Plíce se odkrví perfúsí cestou hepatické pulmonární cévy. Pulmonární tepna se kanuluje, to znamená, že se zavede trachea k uchování ventilace a pulmonární kanula se připojí k perfusní lince a celé ventilované plíce se sejmou a zavěsí se do perfuzní komory. Měří se účinek vasokonstrikčních látek na perfuzní tlak izolované perfusní

plíce pomocí Stathamova snímače tlaku. Zjistí se nárůst perfuzního tlaku (vasokonstrikce), vyvolaný thromboxanovými mimetiky v přítomnosti estradiolu a schopnost blokovat thromboxanové účinky sloučeninou podle vynálezu obecného vzorce I nebo se zjišťuje estradiolové zesílení thromboxanových účinků.

Aktivita sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I se projeví snížením nárůstu pulmonárního perfuzního tlaku následujícího po thromboxanové mimetické stimulaci.

Test 2

Pěti až padesáti krysám se podá jediná dávka monokrotalinpyrrolu (3,5 mg/kg) a pulmonární onemocnění se vyhodnocuje histopatologií, akumulací fluoresceinem konjugovaným dextranem v bronchiální alveolární vymývací tekutině (jako měření pulmonárního otoku) a měřením pulmonárního tepenného tlaku pomocí Stathamova snímače tlaku P23ID (Reindel a kol. Tox and Applid Pharm., 106 str. 179-200, 1990). Podává se sloučenina podle vynálezu obecného vzorce I a účinek na krysy se vyhodnotí.

Aktivita sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I se objasňuje redukcí přijímání fluoresceinového konjugovaného dextranu z bronchiálních alveolárních promývacích kapalin krys ošetřených sloučeninou obecného vzorce I, indikující snížení pulmonárního otoku. Plíce krys se také oddělí od thoraxu, perfusují se modifikovaným fixativem Karnoského a zpracují se pro histopatologii. Redukce tloušťky arteriálních stěn ošetřených krys je doklakem pro chránící působení sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I, jelikož snižuje tlak v pulmonárních arteriích.

Test 3

Pro klinickou studii se vybere 5 až 50 žen. Ženy trpí pulmonárním hypertensivním onemocněním. 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 započetím zkoušky.

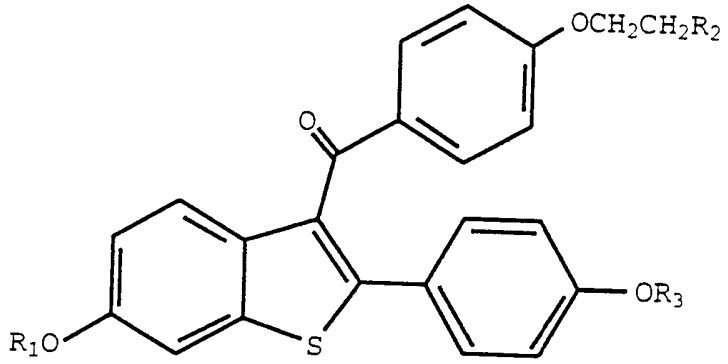
Užitečnost sloučeniny obecného vzorce I je doložena positivním působením v případě alespoň jednoho shora popsaného testu.

Průmyslová využitelnost

Farmaceutický prostředek pro inhibici pulmonárních hypertenzivních onemocnění obsahující jako účinnou látku derivát 2-fenyl-3-aroylbenzothiofenu 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 pulmonárních hypertenzivních onemocnění , 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-aroylbenzothiofenu obecného vzorce I



(I)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
Došlo
19. XII 94
6 6 3 5 7
CL

kde znamená

R^1 a R^3 na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce $-C(=O)-(C_{1-6}alkyl)$ nebo $-C(=O)-Ar$

kde znamená Ar popřípadě substituovnou fenylovou skupinu,

R^2 pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

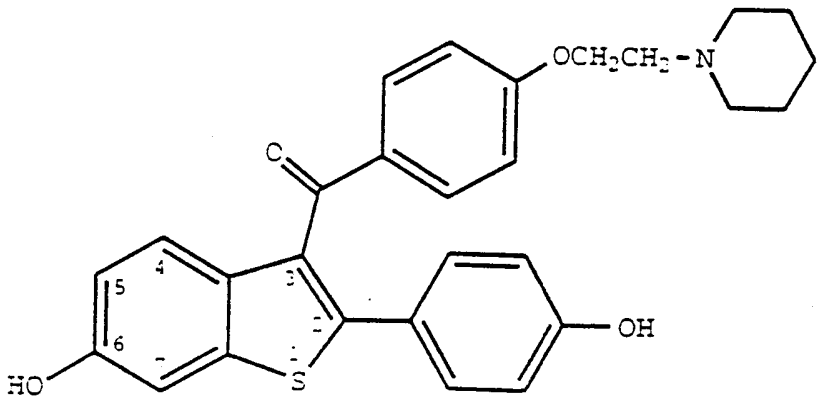
nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.

2. Farmaceutický prostředek pro inhibici pulmonárních hypertenzivních 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-aroylbenzothiofenu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, ve formě hydrochloridové soli.

3. Farmaceutický prostředek pro profylaktickou inhibici pulmonárních hypertenzivních 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-aroylbenzothiofenu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

4. Farmaceutický prostředek pro inhibici pulmonárních hypertenzivních 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-aroylbenzothiofenu obecného vzorce I, kterým je sloučenina vzorce



nebo její hydrochloridová sůl.