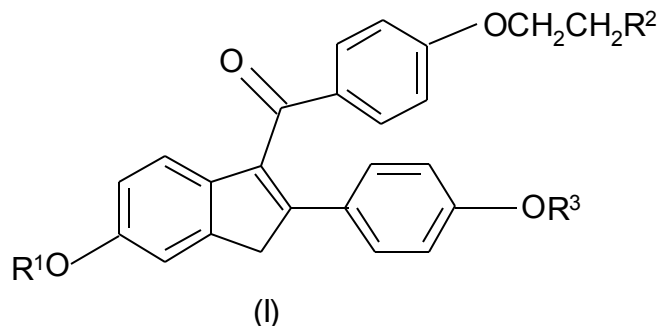


Цей винахід має відношення до відкриття, що група 2-арил-3-ароїлбензо[б]тіофенів є антагоністами кальцієвих каналів у судинній тканині. Замісна терапія з використанням естрогену, загалом, благотворно впливає на серцево-судинну систему постклімактеричних жінок. Дивись, Кнопт (Knopt) *Obstet. Gynecol.*, 72, 23s - 30s (1988). У постклімактеричних жінок, які отримували естрогени, серцево-судинну смертність було знижено, приблизно, на 30 - 50%, церебральну — приблизно, на 50%. Дивись, Стампфер (Stamper) та інші, *N. Engl. J. Med.*, 325, 756-762 (1991). Незважаючи на те, що цей благотворний серцево-судинний вплив може залучати зміни у ліпідному профілі, недавні дані дозволять зробити припущення про те, що естроген також може благотворно впливати на судинні реакції атеросклеротичних коронарних артерій. Дивись, Жісклард" (Gisclard) та інші, *J. Pharmacol and Experimental Therapeutics*, 244, 19-22 (1988); Уільямс (Williams) та інші, *Circulation*, 81, 1680-1687 (1990); Гангар (Gangar) та інші, *Lancet*, 388, 839-842 (1991); та Уільямс та інші, *JACC*, 20, 452-457 (1992). Було описано як ендотелій-залежний так і ендотелій-незалежний вплив естрогену на судинну тканину. Дивись, Джанг (Jiang) та інші, *Br. J. Pharmacol.*, 104, 1033-1037 (1991); Джанг та інші, *American Journal of Physiology*, 32, H271-H275 (1992); Ченг (Cheng) та Грюттер (Gruetter), *European Journal of Pharmacol.*, 215, 171-176 (1992); Мюг (Mügge) та інші, *Cardiovas. Res.*, 27, 1939-1942 (1993); Салас (Salas) та інші, *European Journal of Pharmacol.*, 258, 47-55 (1994); Уільямс та інші, *Circulation*, 81, 1680-1687 (1990); Ченг та інші, *Life Sciences*, 10, 187-191 (1994); Джіліген (Gilligan) та інші, *Circulation*, 89, 2545-2551 (1994); Та Рейс (Reis) та інші, *Circulation*, 89, 52-60 (1994). У деяких повідомленнях висувається також припущення, що судинорозширююча дія естрадіолу та/або його здатність пом'якшувати скорочувальні реакції може опосередковуватись шляхом інгібування притоку кальцію через напружозалежні кальцієві канали. Дивись, Джанг та інші, *Br. J. Pharmacol.*, 104, 1033-1037 (1991); Джанг та інші, *American Journal of Physiology*, 32, H271-H275 (1992); Коллінз (Collins) та інші, *Lancet*, 341, 1264 (1993); Мак (Muck) та інші, *Med. Sci. Res.*, 22, 19 (1994); Селас (Salas) та інші, *European Journal of Pharmacol.*, 258, 47-55 (1994). Інші припускають, що естрадіол може підвищувати рівень вмісту циклічної аденоїлової кислоти (аденозин-5'-монофосфату), та циклічної гуанілової кислоти (гуанозин-5'-монофосфату) або збільшувати кількість аденозин-5'-трифосфат (АТФ)-чутливих каналів калію. Дивись, Мюг та інші, *Cardiovas. Res.*, 27, 1939-1942 (1993).

Сполуки 2-арил-3-ароїлбензо[б]тіофену, які використовують у методах цього винаходу, були вперше утворені Джонсом (Jones) та Суарезом (Suarez) як протизаплідні речовини. Дивись, патент США №4.133.814 (виданий 9 січня 1979р.). Ці сполуки, загалом, придатні для інгібування росту пухлин грудної залози. Пізніше Джонс виявив, що група цих сполук особливо придатна для антиестрогенної та антиандрогенної терапії, зокрема, при лікуванні пухлин грудної залози та простати. Дивись патент США №4.418.068 (виданий 29 листопада 1983). Одну з цих сполук, 6-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-3-[4-(2-піперидино-етокси)бензоїл]бензо[б]тіофен, було піддано клінічному дослідженню при лікуванні раку грудної залози. Цю сполуку називають ралоксифеном, у мінусулому - кеоксифен.

Цей винахід надає методи антагонізування або блокування кальцієвих каналів у судинній тканині, які включають введення теплокровній тварині, яка потребує цього, ефективної кількості сполуки формули



де: R^1 та R^3 , незалежно, — водень, C_1 - C_4 алкіл, $-CO-(C_1-C_6)$ алкіл, $-CH_2Ar$ або $-CO-Ar$, де Ar — феніл або заміщений феніл;

R^2 вибирають з групи, до складу якої входить піролідіно, гексаметиленіміно та піперидино; або її фармацевтичне прийнятної солі. Цей винахід також надає використання сполук формули I або їх фармацевтичне прийнятних солей, для виготовлення медикаменту для антагонізування або блокування кальцієвих каналів у судинній тканині.

Фігура 1: Скорочувальні реакції на норепінефрин (верхня частина), серотонін (середня частина) та U46619 (нижня частина) аортальних кілець пацюків у присутності та відсутності ендотелію. Цілісність ендотелію визначали шляхом експериментального впливу ецетилхоліну, як вказано у методах. Точки є середніми значеннями, вертикальні стовпчики представляють стандартне відхилення від середнього для ряду кілець, вказаних у дужках.

Фігура 2: Вплив сполуки 16 на скорочувальну реакцію на норепінефрин (верхня частина), серотонін (середня частина) та U46619 (нижня частина) аорти пацюка, яка має інтактний ендотелій. Точки є середніми значеннями, вертикальні стовпчики представляють стандартне відхилення від середнього для ряду кілець, вказаних у дужках.

Фігура 3: Вплив сполуки 16 на скорочувальну реакцію на норепінефрин (верхня частина), серотонін (середня частина) та U46619 (нижня частина) аортальних кілець пацюків без інтактного ендотелію. Точки є середніми значеннями, вертикальні стовпчики представляють стандартне відхилення від середнього для ряду кілець, вказаних у дужках.

Фігура 4: Вплив сполуки 14 на скорочувальну реакцію на серотонін аорти пацюка з (верхня частина) та без (нижня частина) інтактного ендотелію. Точки є середніми значеннями, вертикальні стовпчики представляють, стандартне відхилення від середнього для ряду кілець, вказаних у дужках.

Фігура 5: Вплив сполуки 14 на скорочувальну реакцію на норепінефрин аортальних кілець паціюків з (верхня частина) та без (нижня частина) інтактного ендотелію. Точки є середніми значеннями, вертикальні стовпчики представляють стандартне відхилення від середнього для ряду кілець, вказаних у дужках.

Фігура 6: Вплив β -естрадіолу (верхня частина) та сполуки 16 (нижня частина) на скорочувальну реакцію аорти пацюка, яка має інтактний ендотелій, на ВауК 8644. Точки є середніми значеннями, вертикальні стовпчики представляють стандартне відхилення від середнього для ряду тканин, вказаних у дужках.

Фігура 7: Вплив β -естрадіолу (верхня частина) та сполуки 16 (нижня частина) на скорочувальну реакцію аорти пацюка без інтактного ендотелію на ВауК 8644. Точки є середніми значеннями, вертикальні стовпчики представляють стандартне відхилення від середнього для ряду тканин, вказаних у дужках.

Фігура 8: Вплив сполуки 14 (10^{-6} та 10^{-7} М) на скорочувальну реакцію аорти пацюка без інтактного ендотелію на ВауК 8644. Точки є середніми значеннями, вертикальні стовпчики представляють стандартне відхилення від середнього для ряду тканин, вказаних у дужках.

Цей винахід має відношення до відкриття, що обрана група 2-арил-3-ароїлбензо[*b*]тіофенів(бензо[*b*]тіофен), сполук формули I, є антагоністами кальцієвих каналів. Таким чином, цей винахід надає методи антагонізування або блокування кальцієвих каналів у судинній тканині. Одним з аспектів цього винаходу є метод лікування серцевих "захворювань", які включають, але без обмеження, варіантної стенокардії, стенокардії напруження, нестійкої стенокардії, ішемічно-реперфузного пошкодження міокарду та аритмії. Другим аспектом є метод лікування розладів функціонування судин головного мозку, з включенням, але без обмеження, спазму судин головного мозку внаслідок розриву артерії, "удару" та мігрені. Наступним аспектом є метод лікування ниркових розладів шляхом підвищення ниркового кліренсу внаслідок посилення ниркового кровотоку, придатний для затримки ниркової недостатності. Наступним аспектом є метод лікування розладів шлунково-кишкового тракту, з включенням, але без обмеження, захворювань, пов'язаних з діареєю, наприклад, синдрому подразненої товстої кишки та інфекційного бурситу, з перевагою діареї. Наступним аспектом є метод лікування гіпертензії. Терапевтичні методи лікування, які надаються цим винаходом, здійснюються шляхом введення теплокровній тварині, яка потребує цього, фармацевтичне ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичне прийнятної солі.

У вищезгаданій формулі термін " C_1 - C_6 алкіл" означає прямий, циклічний або розгалужений алкільний ланцюг, який має від одного до шести атомів вуглецю. До типових C_1 - C_6 алкільних груп належать метил, етил, *n*-пропіл, ізопропіл, *n*-бутил, ізобутил, втор-бутил, *t*-бутил, *n*-пентил, ізопентил, *n*-гексил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та інші. Термін " C_1 - C_6 алкіл" означає прямий або розгалужений алкільний ланцюг, який має від одного до чотирьох атомів вуглецю. До типових C_1 - C_4 алкільних груп належать метил, етил, *n*-пропіл, ізопропіл, *n*-бутил, ізобутил, втор-бутил, *n*-бутил.

Термін "Ar" означає такі групи, як феніл та заміщений феніл. Термін "заміщений феніл", який використовують у цьому описі, означає фенільну групу, заміщену однією або більш складовими, які вибирають з групи, до складу якої належить галоген, гідрокси, ціано, нітро, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_4 алкокси, ацетил, форміл, трихлорметил, або трифторметил. До прикладів заміщеної фенільної групи належить 4-хлорфеніл, 2,6-хлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,5-дихлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3-хлорфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 3,4-дибромфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 2-фторфеніл, 4-гідроксифеніл, 4-нітрофеніл, 4-ціанофеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-пропілфеніл, 4-*n*-бутилфеніл, 4-*n*-бутилфеніл, 3-фтор-2-метилфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2-фтор-5-метилфеніл, 2,4,6-трифторфеніл, 2-трифторметилфеніл, 2-хлор-5-трифторметилфеніл, 3,5-біс(трифторметил)феніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 3,5-диметоксифеніл, 4-гідрокси-3-метилфеніл, 3,5-диметил-4-гідроксифеніл, 2-метил-4-нітрофеніл, 4-метокси-2-нітрофеніл, 2,4-динітрофеніл та інші. Термін " C_1 - C_4 алкокси" означає такі групи, як метокси, етокси, *n*-пропокси, ізопропокси, *n*-бутокси та інші. Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром та йод.

Термін "блокування" або "антагонізування" означає, що сполука формули I зв'язується з кальцієвими каналами у судинній тканині і, тим самим, інгібує переніс кальцію.

Термін "фармацевтично ефективна кількість" використовують у цьому описі для означення кількості сполуки формули I, яка може антагонізувати або блокувати кальцієві канали у судинній тканині. Конкретна доза сполуки формули I буде, звичайно, визначатися конкретними умовами випадку, у тому числі введеною сполукою, шляхом введення, конкретним станом, який піддається лікуванню та подібними міркуваннями.

Термін "теплокровні тварини", який використовують у цьому описі, означає людей, хатніх тварин, наприклад, собак та кішок, та свійських тварин, наприклад, коней, велику рогату худобу, овець, свиней, кіз та курчат. Теплокровною твариною, переважно, є людина або хатня тварина. Теплокровною твариною, у більш переважному випадку, є людина.

Незважаючи на те, що усі сполуки формули I є придатними для антагонізування або блокування кальцієвих каналів у судинній тканині, певні з них є переважними. У переважному випадку, R^1 та R^3 , незалежно, є водень, C_1 - C_4 алкіл, $-CO-$ (C_1 - C_6 алкіл) або бензил, R^2 - піперидино або піролідино. До репрезентативних сполук з цієї переважної групи належать 6-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-3-[4-(2-піролідинетокси)бензоїл]-бензо[*b*]тіофен, 6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-3-[4-(2-піперидинетокси)бензоїл]-бензо[*b*]тіофен, 6-ацетокси-2-(4-ацетоксифеніл)-3-[4-(2-піролідинетокси)бензоїл]-бензо[*b*]тіофен та 6-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-[4-(2-піперидинетокси)бензоїл]-бензо[*b*]тіофен.

Більш переважно, R^1 та R^3 , незалежно, — водень або C_1 - C_4 алкіл, R^2 - піптридино або піролідино. До репрезентативних сполук з цієї більш переважної групи належать 6-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-3-[4-(2-піролідинетокси)бензоїл]-бензо[*b*]тіофен, 6-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-3-[4-(2-піперидинетокси)бензоїл]-бензо[*b*]тіофен, 6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-3-[4-(2-піролідинетокси)бензоїл]-бензо[*b*]тіофен та 6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-3-[4-(2-піперидинетокси)бензоїл]-бензо[*b*]тіофен. Найбільш переважно, R^1 та R^3 - водень, R^2 - піролідино. Найбільш переважною сполукою є 6-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-3-[4-(2-піролідинетокси)бензоїл]-бензо[*b*]тіофен.

Сполуки формули I, які використовують у методах цього винаходу, можна виготовляти відповідно до встановлених процедур, наприклад, таких, які описано у патентах США №№4133814, 4418068 та 4380635. Всі вони включені до цього опису, як посилання. У цілому, процес починають з 6-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)бензо[b]тіофену. Цю вихідну сполуку захищають, ацилюють у С-3 за допомогою 4-(2-аміноетокси)бензольної групи та, факультативно, лишають захисту для утворення сполук формули I. Приклади утворення таких сполук наведено у вищезгаданих патентах США.

Сполуки, які використовують у методах цього винаходу, утворюють фармацевтично прийнятні солі, одержані додаванням кислот, а там, де R^1 та/або R^3 - водень, основ з різними органічними та неорганічними кислотами і до їх числа належать фізіологічне прийнятні солі, які часто використовують у фармацевтичній хімії. До типових неорганічних кислот, які використовують для утворення таких солей, належать хлористоводнева, хлористобромова, хлористодна, азотна, сірчана, фосфорна, гіпофосфорна та інші. Можна також використовувати солі, які є похідними від органічних кислот, наприклад, аліфатичних моно- та дикарбоксильних кислот, феніл-заміщених алканових кислот, гідроксикарбонових та гідроксикарбонових кислот, ароматичних кислот, аліфатичних та ароматичних сульфонових кислот. До таких фармацевтично прийнятних солей, таким чином, належить ацетат, фенілацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динітробензоат, гідроксibenзоат, метоксибензоат, метилбензоат, о-ацетоксибензоат, нафталін-2-бензоат, бромід, ізобутират, фенілбутират та (3-гідроксибутират, бутин-1,4-діоат, гексин-1,6-діоат, капрат, каприлат, хлорид, цинамат, цитрат, формат, фумарат, гліколят, гептаноат, деканоат, гіпурат, лактат, малат, малеат, гідроксималеат, малонат, манделат, мезилат, нікотинат, ізонікотинат, нітрат, оксалат, фталат, терефталат, фосфат, моногідрогенфосфат, дигідрогенфосфат, метафосфат, пірофосфат, пропіонат, пропіонат, фенілпропіонат, саліцилат, себацат, сукцинат, суберат, сульфат, бісульфат, піросульфат, сульфід, бісульфід, сульфонат, бензолсульфонат, p-бромфенілсульфонат, хлорбензолсульфонат, етансульфонат, 2-гідроксietансульфонат, метансульфонат, нафталін-1-сульфонат, нафталін-2-сульфонат, p-толуолсульфонат, ксилосульфат, тарtrat та інші. Найбільш переважною сіллю є хлористоводнева сіль.

Фармацевтичне прийнятні солі, одержані додаванням кислоти, утворюють, звичайно, внаслідок реакції сполуки формули I з еквімолярною або надлишковою кількістю кислоти. Реагенти, як правило, об'єднуються органічним розчинником, наприклад, метанолом, діетиловим ефіром або бензолом. Сіль, при нормальних обставинах, випадає в осад з розчину на протязі, приблизно,

1 години - 10 днів і може бути виділена фільтруванням або розчинник може бути видалений традиційними засобами.

До основ, які звичайно використовують для утворення солей, належать гідроксид амонію та гідроксиди лужних та лужноземельних металів, карбонати, а також аліфатичні первинні, вторинні та третинні аміни, аліфатичні діаміни. До основ, особливо придатних для утворення солей, належать гідроксид амонію, карбонат калію, метиламін, діетиламін, етилендіамін та циклогексиламіни. Ці солі утворюють, як правило, шляхом реагування сполуки формули I, у якій R^1 та/або R^3 - водень, з однією з вищезгаданих основ у органічному розчиннику, наприклад, метанолі, діетиловому ефірі або бензолі. Солі виділяють, як описано у попередньому параграфі.

Ці фармацевтично прийнятні солі, загалом, мають підвищені характеристики розчинності у порівнянні зі сполукою, похідним якої вони є, і, таким чином, вони частіше, є більш придатні для утворення таких лікарських форм, як рідини та емульсії.

Сполуки формули I, переважно, вводять до складу лікарської форми перед введенням, наприклад, до складу фармацевтичної лікарської форми, яка включає сполуку формули I та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач. Ці фармацевтичні лікарські сполуки виготовляють за відомими методами з використанням добре відомих та легкодоступних інгредієнтів. При виготовленні таких композицій активний інгредієнт, звичайно, змішують з носієм, розводять носієм або вкладають в носій, який може бути у формі капсули, мішечку, контейнеру з паперу або іншого матеріалу. Коли носій використовують, як розріджувач, це може бути твердий, напівтвердий або рідкий матеріал, який є носієм, наповнювачем або середовищем для активного інгредієнту. Композиції можуть бути у формі таблеток, порошків, коржиків, саше, крохмальних облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолем, мазей, до складу яких входить до 10 мас.% активної сполуки, м'яких та твердих желатинових капсул, шкірних пластирів, супозиторіїв, стерильних розчинів для впорскування та стерильних розфасованих порошків.

Деякими прикладами придатних носіїв, наповнювачів та розріджувачів є лактоза, декстроза, цукроза, сорбіт, маніт, крохмаль, аравійська камедь, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатина, силікат кальцію, мікрокристалічна целюлоза, полівінілпіролідон, структурований полівінілпіролідон, целюлоза або її похідні, водний розчин сиропу, метилцелюлоза, метил- та пропілгідроксибензоати, тальк, стеарат магнію та мінеральне масло. До складу лікарських форм можуть додатково входити змащувальні речовини, зволожуючі речовини (наприклад, поверхнево-діючі речовини), емульгатори та суспендуючі речовини, подрібнювачі, консерванти, підсолоджуючі речовини або коригенти. Композиції цього винаходу можна виготовити таким чином, щоб забезпечити прихорене, подовжене або уповільнене виділення активного інгредієнту після введення пацієнтові за допомогою методів, добре відомих у цій галузі.

Конкретне дозування сполуки формули I, необхідне для антагонізування або блокування кільцевих каналів у судинній тканині, відповідно до цього винаходу, буде залежати від тяжкості стану, шляху введення та пов'язаних факторів і вирішуватись лікарем. Загалом, ефективні денні дози будуть складати, приблизно, від 0,1 до 1000мг/день, більш типово, приблизно, від 150 до 250мг/день. Такі дози будуть вводиться суб'єктові, який потребує цього, від одного до, приблизно, трьох разів на день, або частіше у залежності від потреби ефективного лікування або симптому.

Перевага, звичайно, надається введенню сполуки формули I у вигляді солі, одержаної додаванням кислоти, що є звичайним при введенні фармацевтичних препаратів, до складу яких входить основна група,

наприклад, піперидинова група. Для таких цілей доступними є наступні пероральні дозовані лікарські форми.

У наступних лікарських формах "активний інгредієнт" означає сполуку формули I.

Лікарська форма 1: Желатинові капсули

Тверді желатинові капсули виготовляють з використанням наступного:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт	0,1 - 1000
Крохмаль, державна фармакопея	0 - 650
Рухлива крохмальна пудра	0 - 650
Силіконова рідина, 350 сантистоксів	0 - 15

Інгредієнти змішують, пропускають через сито №45 (0,353мм) і засипають у тверді желатинові капсули.

Приклади специфічних лікарських форм, виготовлених у вигляді ралоксифенових капсул, включають наведені далі:

Лікарська форма 2: Ралоксифенова капсула

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт	1
Крохмаль, державна фармакопея	112
Рухлива крохмальна пудра	225,3
Силіконова рідина, 350 сантистоксів	1,7

Лікарська форма 3: Ралоксифенова капсула

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт	5
Крохмаль, державна фармакопея	108
Рухлива крохмальна пудра	225,3
Силіконова рідина, 350 сантистоксів	1,7

Лікарська форма 4: Ралоксифенова капсула

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт	10
Крохмаль, державна фармакопея	103
Рухлива крохмальна пудра	225,3
Силіконова рідина, 350 сантистоксів	1,7

Лікарська форма 5: Ралоксифенова капсула

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт	50
Крохмаль, державна фармакопея	150
Рухлива крохмальна пудра	397
Силіконова рідина, 350 сантистоксів	3,0

Специфічні, наведені вище лікарські форми можна змінювати у відповідності до розумних передбачених варіантів.

Лікарську форму у вигляді таблетки готують з використанням наведених нижче інгредієнтів:

Лікарська форма 6: Таблетки

Інгредієнт	Кількість (мг/таблетку)
Активний інгредієнт	0,1 - 1000
Целюлоза мікрокристалічна	0 - 650
Кремнію діоксид, фумігований	0 - 650
Стеаринова кислота	0 - 15

Компоненти змішують і пресують до утворення таблеток. У альтернативному варіанті, Таблетки, до складу кожної з яких входить 0,1 -1000мг активного інгредієнту, виготовляють наступним чином:

Лікарська форма 7: Таблетки

Інгредієнт	Кількість (мг/таблетку)
Активний інгредієнт	0,1 - 1000
Крохмаль	45
Целюлоза мікрокристалічна	35
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% розчину у воді)	4
Натрійкарбоксиметильована целюлоза	4,5

Магнію стеарат	0,5
Тальк	1

Активний інгредієнт, крохмаль та целюлозу пропускають через сито №45 (0,353мм), ретельно змішують. Розчин полівінілпіролідону змішують з утвореними порошками, які після цього пропускають через сито №14 (1,41мм). Утворені таким чином гранули висушують при 50 - 60°C і пропускають через сито №18 (1,00мм). Натрійкарбоксиметильований крохмаль, стеарат магнію та тальк, попередньо пропущені через сито №60 (0,248мм) додають до гранул, котрі, після перемішування, пресують на таблетковій машині до утворення таблеток.

Суспензії, кожна з яких включає 0,1 - 1000мг активного інгредієнту на 5мл дозу, виготовляють таким чином:

Лікарська форма 8: Суспензії

Інгредієнт	Кількість (мг/5 мл)
Активний інгредієнт	0,1 – 1000мг
Натрійкарбоксиметильована целюлоза	50мг
Сироп	1,25мг
Розчин бензойної кислоти	0,10мг
Коригент	за потребою
Барвник	за потребою
Дистильована вода до	5мл

Активний інгредієнт пропускають через сито №45 і змішують з натрійкарбоксиметильованою целюлозою та сиропом до утворення гомогенної пасти. Розчин бензойної кислоти, коригент та барвник розводять деякою кількістю води і додають з перемішуванням. Після цього додають воду у кількості, достатній для отримання необхідного об'єму.

Ілюстративні сполуки, які можна використовувати у методах цього винаходу, наведено у Таблиці 1.

Таблиця 1

Сполука №	R ¹ та R ³	R ²	Форма
1	$-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	піперидино	основа
2	$-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	піперидино	HCl
3	$-\text{C}(\text{O})-\text{Cyclopropyl}$	піперидино	основа
4	$-\text{C}(\text{O})-\text{Cyclopropyl}$	піперидино	HCl
5	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	піперидино	основа
6	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	піперидино	HCl
7	$\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	піперидино	основа
8	$\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	піперидино	HCl
9	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	піперидино	основа
10	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	піперидино	HCl
11	$-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	піперидино	HCl
12	$-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	піперидино	основа
13	H	піперидино	основа
14	H	піперидино	HCl
15	H	піролідино	основа
16	H	піролідино	HCl
17	H	гексаметиленіміно	HCl
18	CH ₃	піперидино	HCl

Придатність сполук формули I ілюструється позитивним впливом, який вони мають, щонайменше, у одному з експериментів, опис якого наведено далі.

МЕТОДИ

Пацюків-самців лінії Wistar (250 - 350г; компанія Charles River Laboratories, Портідж, шт. Мічиган) забивали шляхом зміщення шийних хребців. Аорти видаляли, чистими від сторонньої тканини і нарізали кільцевими сегментами, кожний, приблизно, довжиною 4 - 5мм. У деяких тканинах ендотелій видаляли шляхом накручування кільцевого сегменту на кінчик пінцету 10 разів. Відсутність релаксації на ацетилхолін (10⁻⁶M) після скорочення на норепінефрин (10⁻⁷M) було використано, як підтвердження оголеного ендотелію. Тканини з інтактним ендотелієм розслаблялись на ацетилхолін з 88,5 ± 1,6% (n = 11) зменшенням напруги.

Кільцеві сегменти вміщували між двома гаками з нержавіючої сталі у ізольованих препарувальних ванночках, у яких знаходилось по 10мл модифікованого бікарбонатного буферу Кребса наступного складу (мМ): NaCl, 118,2; KCl, 4,6; CaCl₂ · 2H₂O, 1,6; KH₂PO₄, 1,2; MgSO₄, 1,2; глюкоза, 10, та NaHCO₃, 24,8. Розчини у препарувальних ванночках аерували 95% O₂/5% CO₂, температуру підтримували на рівні 37°C. Тканини піддавали впливу оптимальної сили 4г та врівноважували впродовж 1 години та змивали через кожні 15 хвилин. Зміни у силі реєстрували та аналізували за допомогою системи для збирання даних MP100 (компанія World Precision Instruments, Сарасота, шт. Флорида) через датчики Sensotec (модель MBL-5514-02) (компанія Sensotec Inc., Колумбус, шт. Огайо).

Спочатку всі тканини було оброблено KCl (67мМ) для перевірки життєздатності. Криві залежності між реакцією та концентрацією було вироблено методом накопичення, і вони вказують відсоток укорочення кожної тканини на вихідну обробку KCl (67мМ). За 60 хвилин до початку визначення кривих залежності реакції та концентрації агоністів до тканин додавали носій, β-естрадіол, сполуку 14 або 16. У досліді з BayK 8644, тканини, перед початком визначення кривих залежності між реакцією та концентрацією BayK 8644, піддавали обробці 10мМ KCl. Для кожної тканини визначали тільки одну криву залежності між реакцією та концентрацією агоністу. Усі результати виражено, як середнє ± середня квадратична помилка, де n представляє кількість перевірених кілець.

ХІМІЧНІ РЕАКТИВИ

5-НТ, ацетилхолін, норепінефрин, U46619 та β -естрадіол було придбано у компанії Sigma Chemical Co. (Сен-Луї, шт. Міссурі). BayK 8644 було придбано у компанії Research Biochemicals Inc. (Вейланд, Массачусетс). Дилтіазем, ніфедитін, нітрендипін та сполуки №№14 та 16 (у подальшому 14 та 16) було синтезовано компанією Lilly Research Laboratories (Індіанополіс, шт. Індіана).

РЕЗУЛЬТАТИ

Скорочувальна реакція аорти пацюка на норепінефрин, серотонін та засіб U46619, що імітує дію тромбосану, безсумнівно залежала від ендотелію (Фіг. 1). Скорочувальна реакція на кожний агоніст у відсутності ендотелію була вищою, що дозволяє зробити припущення про те, що вона модулювалась агоністом(-ами) релаксації, який виділявся ендотелієм.

Нестероїдне похідне бензотіофену 16 (10^{-6} та 10^{-5} М) дієво інгібувало скорочувальні реакції аорти пацюка на норепінефрин, серотонін та U46619, і інгібування скорочувальної реакції здавалось незалежним від ендотелію (Фіг. 2 та 3). Як спостерігалось раніше з β -естрадіолом, сполука 16 була більш сильнодіючою щодо інгібування скорочувальної реакції на серотонін у порівнянні до норепінефрину та U46619.

Сполука 14, як і 16, також інгібувала реакції скорочення на серотонін (Фіг. 4); рівень інгібування перевищував той, що спостерігався у норепінефрину (Фіг. 5); цей вплив не залежав від інтактного епітелію.

Відомо, що серотонін-індуковане скорочення використовує екстрацелюлярний кальцій через напружозалежні кальцієві канали, у той час, як судинне скорочення на норепінефрин значно більше залежить від активізації обігу фосфоінозитиду та використання інтрацелюлярних запасів кальцію. Таким чином, скорочення на серотонін є більш чутливими до пригнічення антагоністами кальцієвих каналів, ніж скорочення на норепінефрин. Koren (Cohen) та Берковіц (Berkowitz), *Blood Vessels*, 13, 139-154 (1976); та Гув (Gouw) та інші, *Naunym-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*, 339, 533-539 (1989). Оскільки сполуки 14 та 16 мають найвищу ефективність відносно інгібування серотонін-індукованих реакцій скорочення, 14 та 16 можуть діяти, як антагоністи кальцієвих каналів. У зв'язку з цим було перевірено ефективність сполук 14 та 16 відносно інгібування реакцій скорочення, індукованих агоністом кальцію BayK 8644. Дивись, Браун (Brown) та інші *Nature*, 311, 570-572 (1984).

У відсутності інтактного ендотелію, інгібування скорочення на BayK 8644 відбувалось з сполуками 14 та 16 (Фігури 7 та 8). Ці дані з BayK 8644 документують інгібування скорочувальної реакції на цей агоніст кальцію, як сполуки 14, так і сполуки 16.

ОБГОВОРЕННЯ

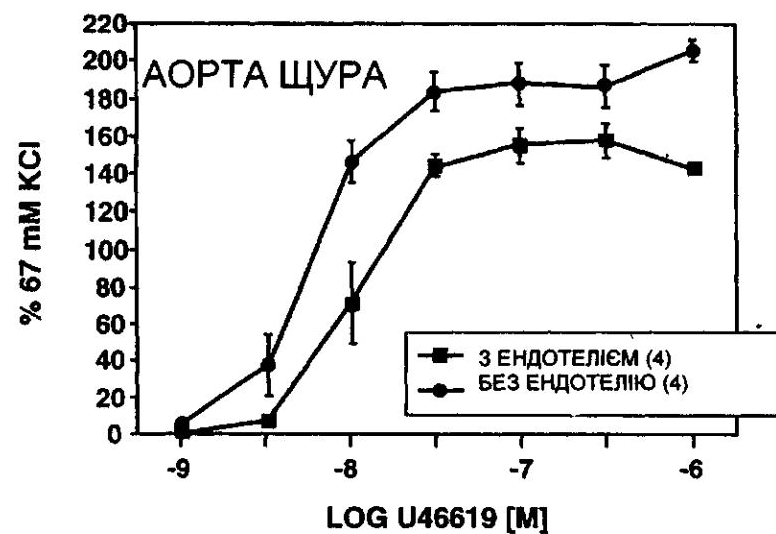
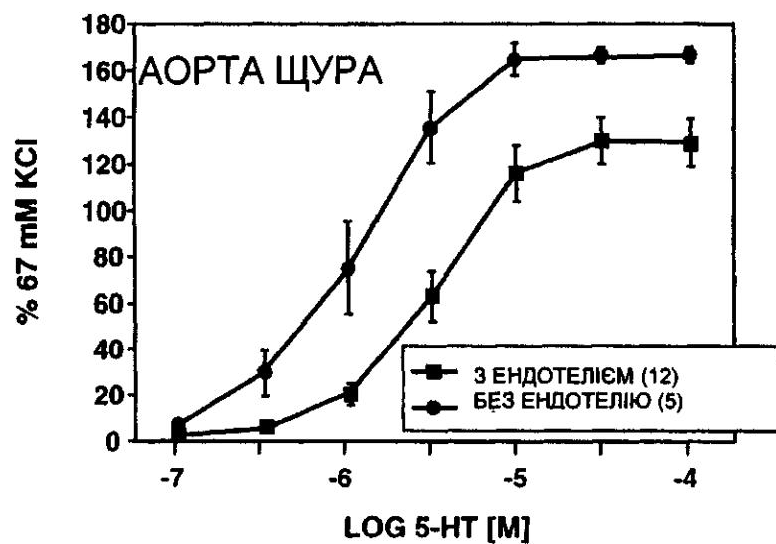
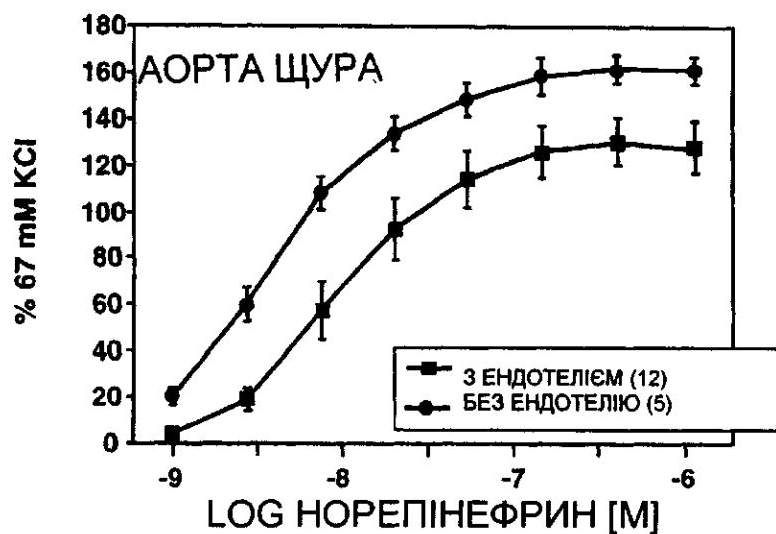
Здатність естрогену до блокування кальцієвих каналів може зробити свій внесок до благотворної дії естрогену у разі використання, як замісної терапії у постклімактеричних жінок. Відомо, що естроген посідає активність антагоністу кальцієвих каналів, тобто він має вплив, який спостерігався на коронарних артеріях кроликів та свиней.

Нещодавно декілька груп спробували ідентифікувати сполуки, які могли б імітувати благотворний гемодинамічний вплив естрогену зі зведенням до мінімуму утеротропних та небажаних ефектів естрогену у разі його використання, як замісної терапії. У цьому відношенні було описано ряд часткових агоністичних сполук бензотіофенової структури, прикладами яких є сполуки 14 та 16. Незважаючи на те, що сполуки 14 та 16 мають східну з 17 гідрокси β -естрадіолом спорідненість до естрогенових рецепторів, мало що відомо про їх вплив на судини. Учїумі (Uchiyumi) та інші, *Intl. J. Cancer*, 47, 80-95 (1991). Ми демонструємо, що сполуки 14 та 16 можуть антагонізувати судинні скорочувальні реакції, індуковані агоністом кальцію BayK 8644, документуючи антагоністичну активність відносно кальцієвих каналів. У цьому відношенні сполука 16 більш сильнодіюча ніж 14. Цей висновок співпадає з їх здатністю до інгібування скорочення на агоніст кальцію BayK 8644 та їх значним ефектом інгібування скорочувальних реакцій на норепінефрин, серотонін та U46619.

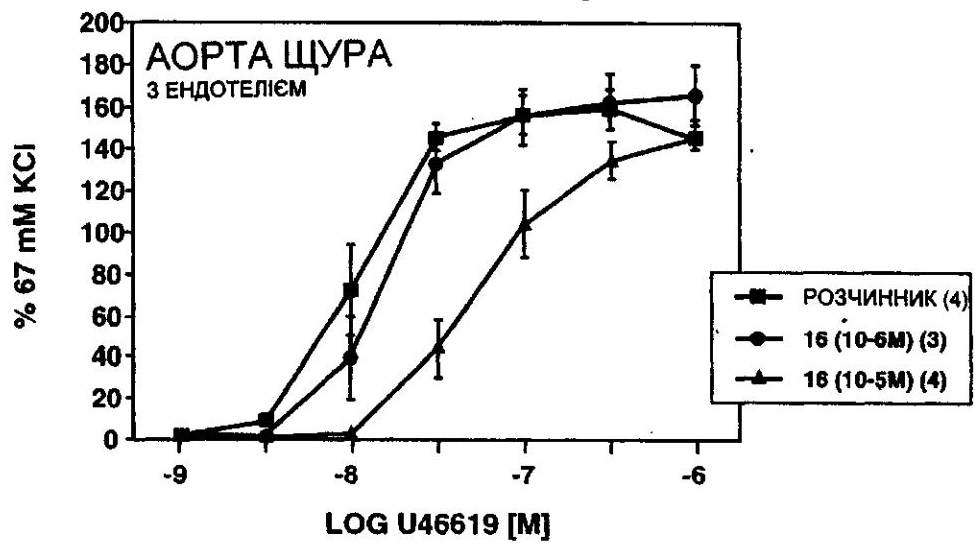
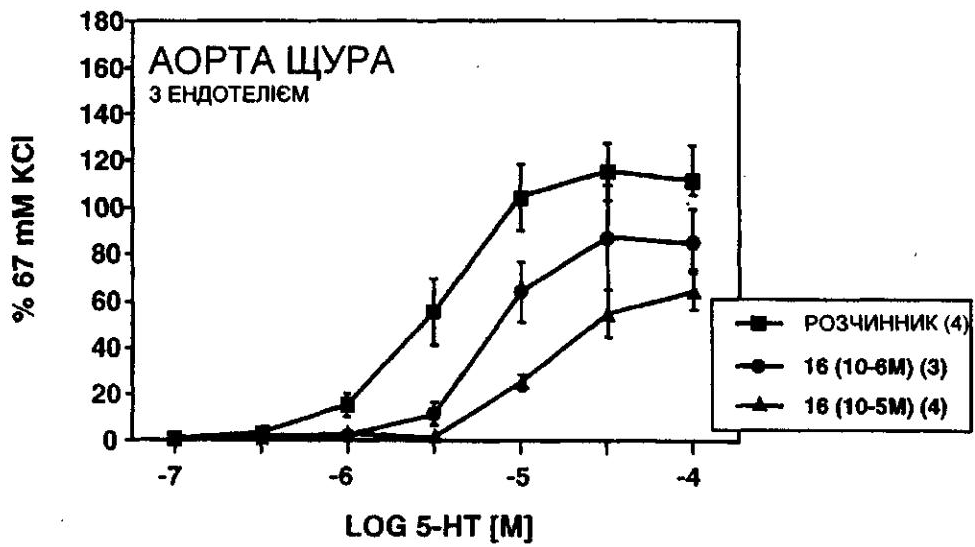
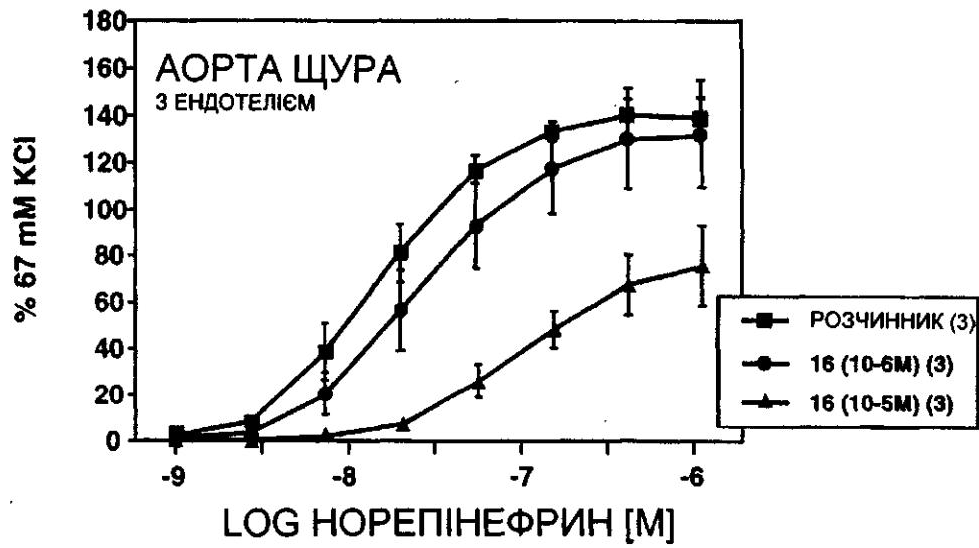
Антагоністична активність сполук 14 та 16 відносно кальцієвих каналів, можливо, не пов'язується з їх здатністю до зв'язування з рецепторами естрогену з декількох причин. По-перше, обидві сполуки мають східну спорідненість до рецепторів естрогену (Учїумі та інші, 1991), однак сполука 16 є значно більш сильнодіючою, як антагоніст кальцієвих каналів, аніж сполука 14. По-друге, здатність до інгібування скорочувальних реакцій гостро проявилось у цих дослідженнях, що дозволяє зробити припущення щодо відсутності потреби у явищах на нуклеарному рівні.

Таким чином, цими дослідженнями встановлено гострий *in vitro* ефект сполук 14 та 16 щодо пригнічення кальцієвих каналів судинної тканини з використанням аорти пацюків шляхом демонстрації інгібування скорочення, індукованого BayK 8644, ефекту, незалежного від ендотелію. Бензотіофенова похідна 16, яка зв'язується з рецепторами естрогену з такою ж спорідненістю, що й 17 β -естрадіол, є більш сильнодіючим антагоністом кальцієвих каналів у судинній тканині, ніж естроген. Далі, ці порівняльні дослідження надають додаткові дані у підтримку припущення щодо того, що блокада кальцієвих каналів сполуками 14 та 16 не пов'язана зі здатністю цих речовин зв'язуватись з рецепторами естрогену. Якщо пригнічення кальцієвого каналу сприяє клінічним ефектам естрогену, у такому разі сполуки 14 та 16 можуть мати деякі важливі переваги відносно естрогену, як замісна терапія у постклімактеричних жінок.

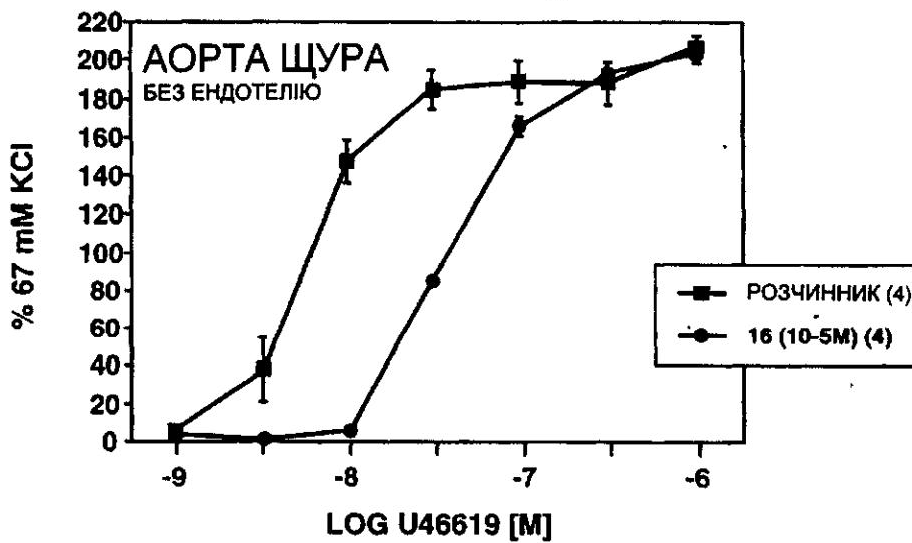
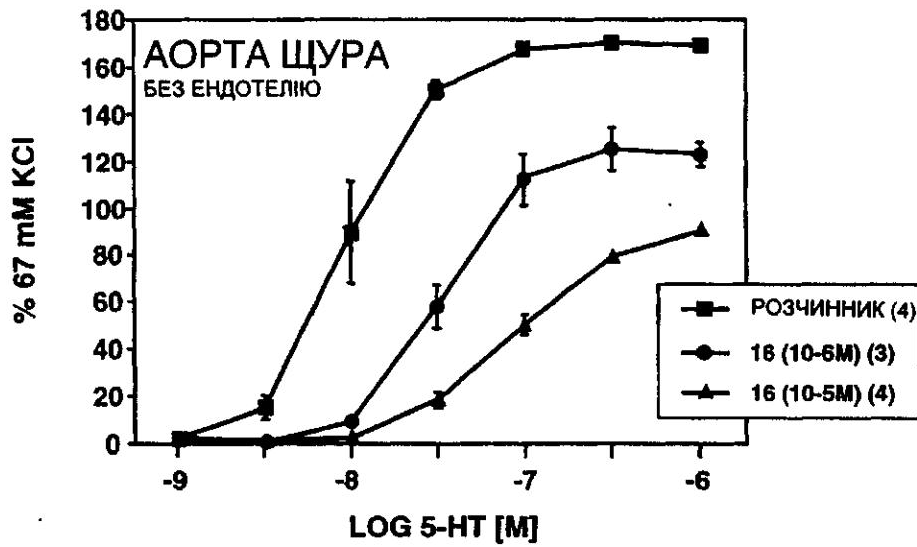
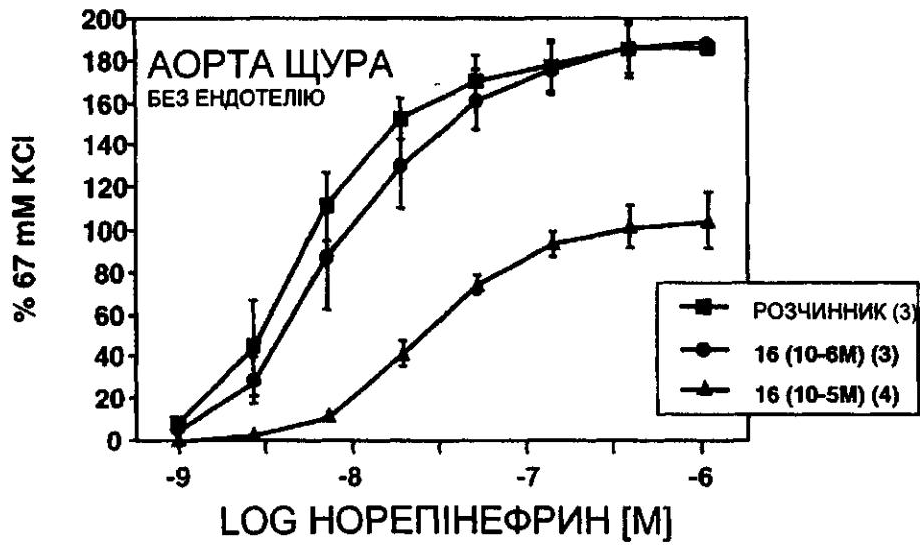
ФІГ. 1



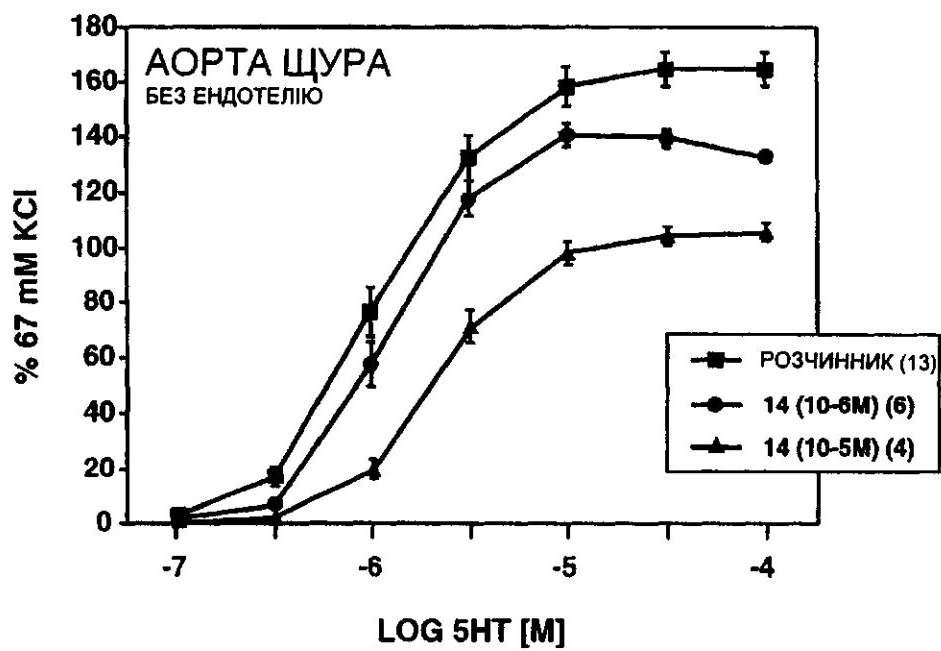
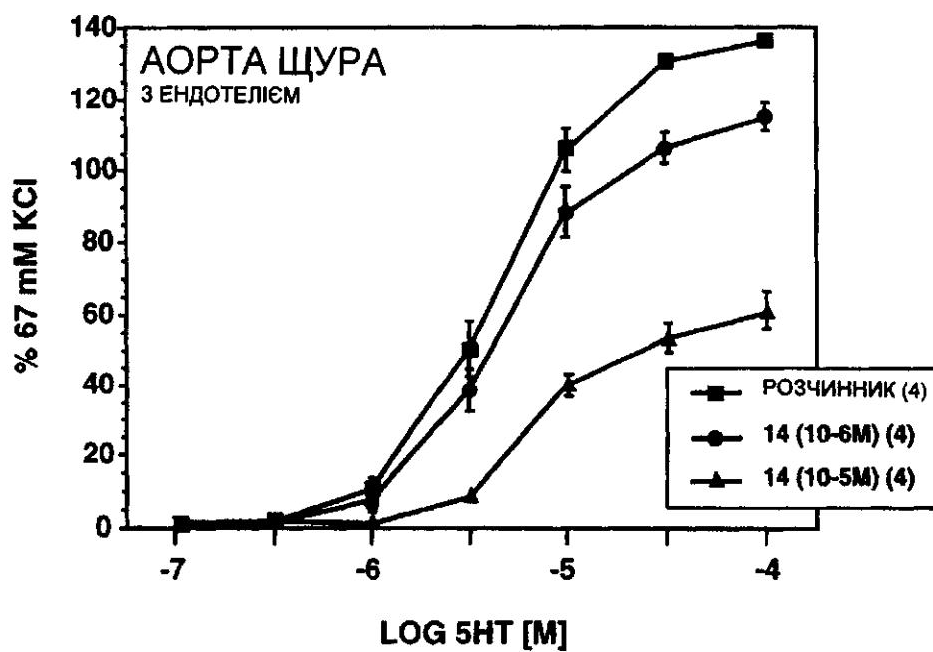
ФІГ. 2



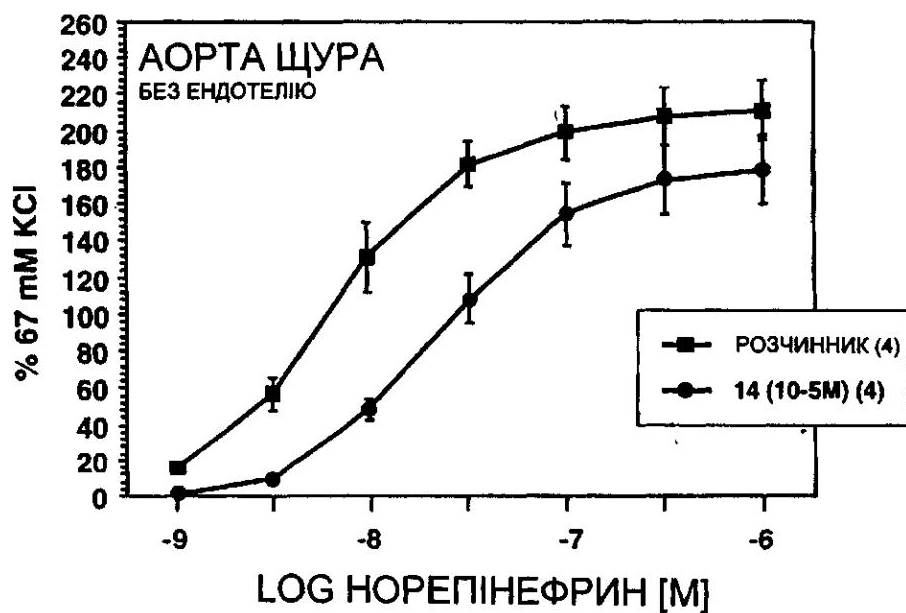
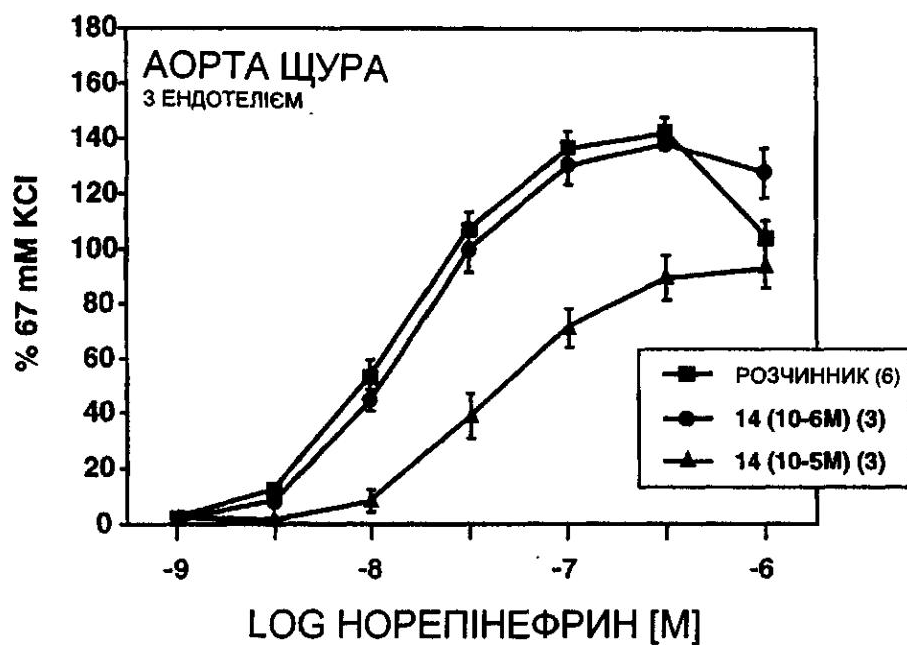
ФІГ. 3



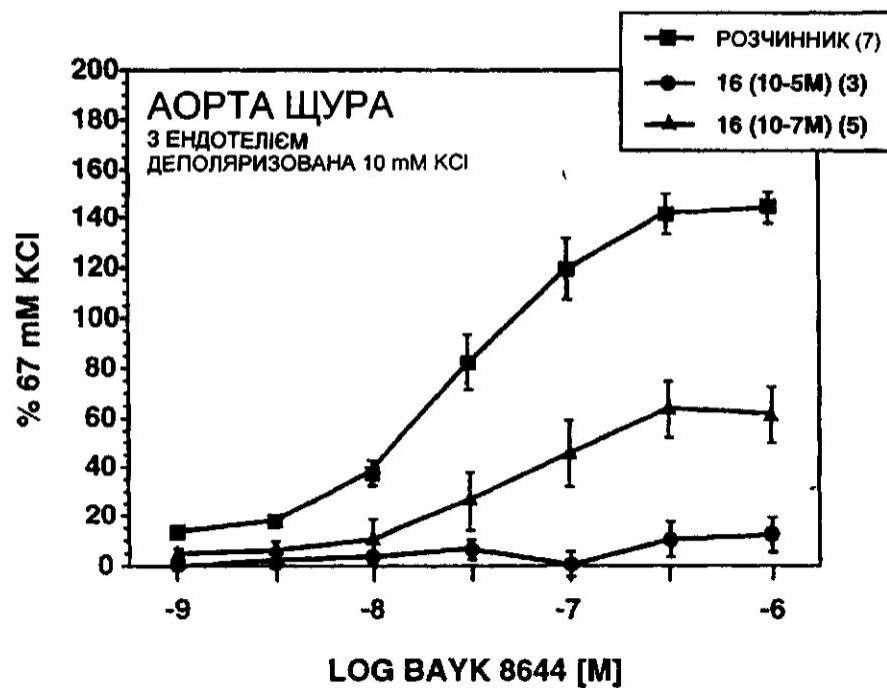
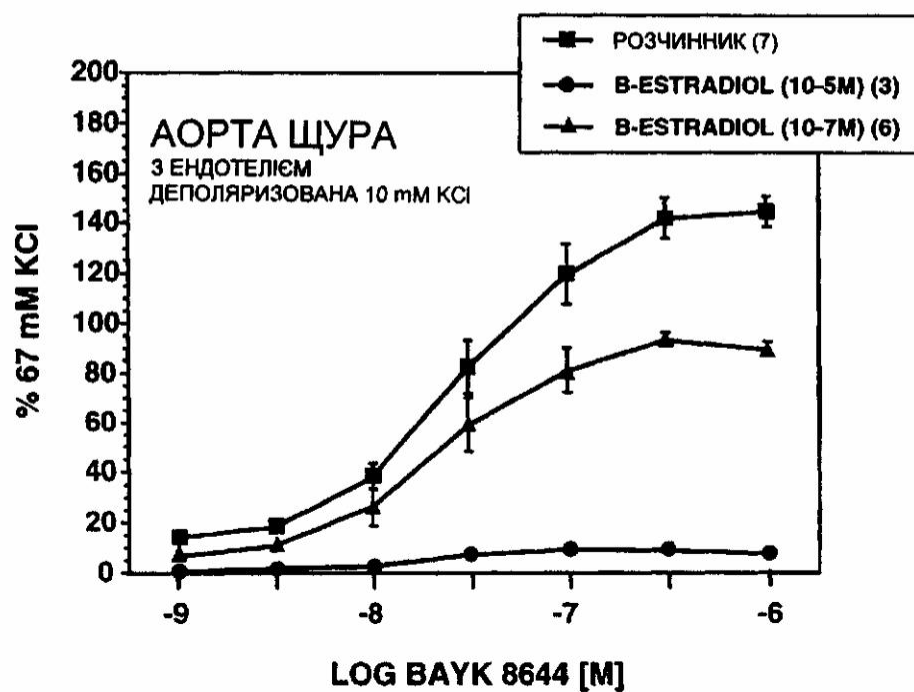
ФІГ. 4



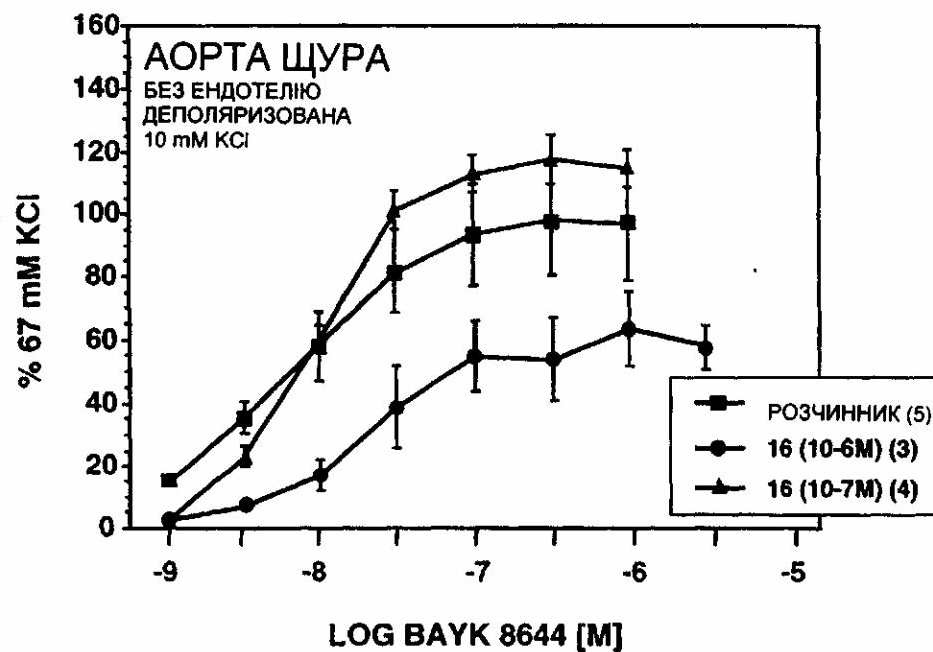
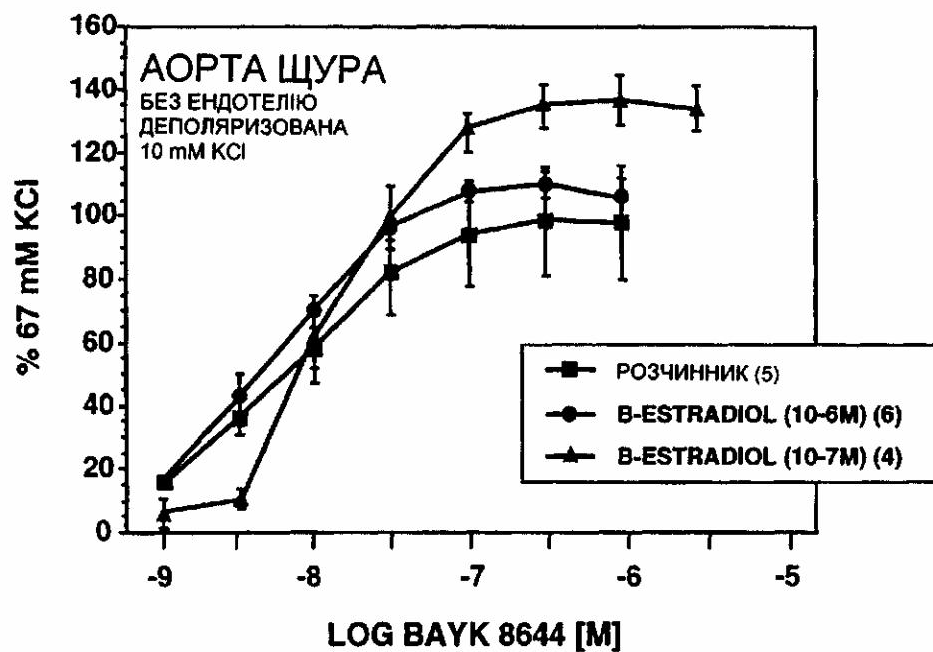
ФІГ. 5



ФІГ. 6



ФІГ. 7



ФІГ. 8

