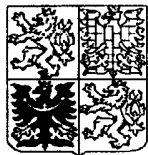


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 547

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997 - 3880**
(22) Přihlášeno: **04.06.1996**
(30) Právo přednosti:
07.06.1995 US 1995/485317
(40) Zveřejněno: **17.06.1998**
(Věstník č. 6/1998)
(47) Uděleno: **14.05.2001**
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/US96/09161**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/39833**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/445
A 61 K 31/40
A 61 K 31/381
A 61 P 9/00
A 61 P 9/10

(73) Majitel patentu:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;

(72) Původce vynálezu:

Bowling Nancy Louise, Greenfield, IN, US;

(74) Zástupce:

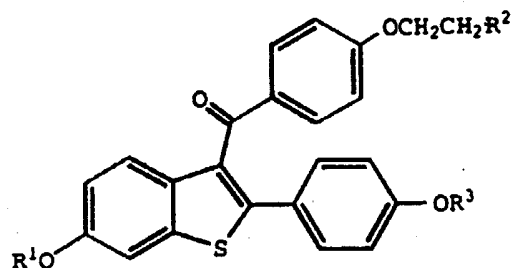
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Léčivo k modulaci kalciových kanálů ve
vaskulární a kardiální tkáni**

(57) Anotace:

Řešení se týká léčiva k modulaci kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni, tj. použití sloučenin obecného vzorce I. Tento způsob modulace, zvyšující hustotu kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni bez změny inotropní nebo tlakové odezvy, zahrnuje podávání farmaceuticky účinných množství sloučenin obecného vzorce I, ve kterém skupiny R¹ a R³ představují nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, -CO-Alk, kde Alk je alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, -CH₂Ar nebo -CO-Ar, kde Ar je fenyl nebo substituovaný fenyl; skupina R² je zvolena ze souboru zahrnujícího pyrrolidin, hexamethylenimino a piperidino; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.



(I)

CZ 288547 B6

Léčivo k modulaci kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni

Oblast techniky

5

Vynález se týká léčiva určeného k modulaci kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni, tj. použití sloučenin 2-aryl-3-arojylbenzo[b]thiofenu pro jeho přípravu.

10

Týká se objevu, že skupina 2-aryl-3-arojylbenzo[b]thiofenů je účinná pro modulaci kalciových kanálů tím, že zvyšuje hustotu kalciových kanálů ve vaskulární (cévní) a kardiální (srdeční) tkáni bez změny v inotropní nebo tlakové odezvě.

Dosavadní stav techniky

15

Je obecně známo, že náhradní terapie estrogenem má příznivé účinky na kardiovaskulární systém u žen v menopauze. Viz Knopt, *OBSTET. Gynecol.*, 72, str. 23s–30s (1988). U žen v menopauze, které přijímají estrogen, je poměr kardiovaskulární mortality redukován o asi 30 % až asi 50 % a poměr cerebrovaskulární mortality je redukován o asi 50 %. Viz Stampfer *a kol.*, *N. Engl. J. Med.*, 325, 756–762 (1991). I když tyto příznivé kardiovaskulární účinky mohou zahrnovat změny lipidového profilu, nová data nabízí domněnku, že estrogen může mít také příznivý účinek na vaskulární odezvu aterosklerotických věnčitých tepen. Viz Gisclard *a kol.*, *J. Pharmacol. and Experimental Therapeutics*, 244, 19–22 (1988); Williams *a kol.*, *Circulation*, 81, 1680–1687 (1990), Gangar *a kol.*, *Lancet*, 388, 839–842 (1991); a Williams *a kol.*, *JACC*, 20, 452–457 (1992). Byly popsány jak endotheliálně nezávisle tak i endotheliálně závislé účinky estrogeneru na vaskulární tkáň. Viz Jiang *a kol.*, *Br. J. Pharmacol.*, 104, 1033–1037 (1991); Jiang *a kol.*, *American Journal of Physiology*, 32, H271–H275 (1992); Cheng a Gruetter, *European Journal of Pharmacol.*, 215, 171–176 (1992); Mügge *a kol.*, *Cardiovas. Res.*, 27, 1939–1942 (1993); Salas *a kol.*, *European Journal of Pharmacol.*, 258, 47–55 (1994); Williams *a kol.*, *Circulation*, 81, 1680–1687 (1990); Cheng *a kol.*, *Life Sciences*, 10, 187–191 (1994); Gilligan *a kol.*, *Circulation*, 89, 2545–2551 (1994); a Reisa *a kol.*, *Circulation*, 89, 52–60 (1994). Několik zpráv také neznalo, že vasodilatační účinky estradiolu a/nebo jeho schopnost zeslabit kontraktivní odezvy může být zprostředkována inhibicí kalciového přítoku prostřednictvím napětově závislých kalciových kanálů. Viz Jiang *a kol.*, *Br. J. Pharmacol.*, 104, 1033–1037 (1991); Jiang *a kol.*, *American Journal of Physiology*, 32, H271–H275 (1992); Collins *a kol.*, *Lancet*, 341, 1264 (1993); Muck *a kol.*, *Med. Sci. Res.*, 22, 19 (1994); a Salas *a kol.*, *European Journal of Pharmacol.*, 258, 47–55 (1994). Další autoři postupovali, že estradiol může zvýšit obsah cyklického AMP nebo cyklického GMP, nebo zvýšit ATP-senzitivní draslíkové kanály. Viz Mügge *a kol.*, *Cardiovas. Res.*, 27, 1939–1942 (1993); Sudhir *a kol.*, *Am. Heart J.*, 129, 726–732.

40

Podstata vynálezu

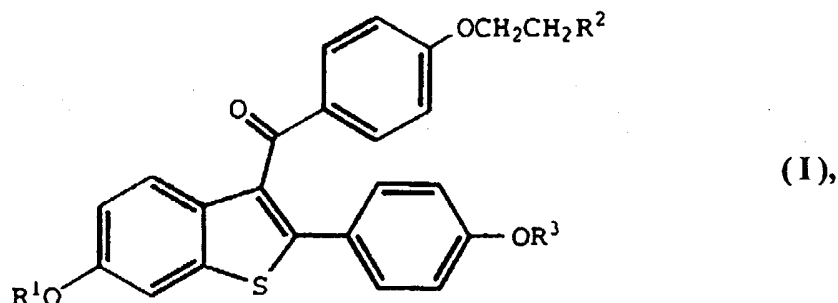
2-Aryl-3-arojylbenzo[b]thiofenové sloučeniny, které jsou užívány způsobem podle předkládaného vynálezu, byly poprvé vyvinuty Jonesem a Suarezem jako anti-fertilitní látky. Viz US patent č. 4 133 814 (vydán 9. ledna 1979). Tyto sloučeniny jsou obecně užívány pro potlačení růstu nádorů prsních žláz. Jones později objevil, že skupina těchto sloučenin je obzvláště užitečná pro antiestogenní a antiandrogenní terapii, obzvláště při léčení nádorů prsních žláz a prostaty. Viz US patent č. 4 418 068 (vydán 29. listopadu 1983). Jedna z těchto sloučenin, 6-hydroxy-2-(4-hydroxy-fenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen, byl klinicky zkoumán jako lék pro rakovinu prsu. Tato sloučenina se nazývá raloxifen, dříve keoxifen.

50

Podstatou předloženého vynálezu je použití sloučenin 2-aryl-3-arojylbenzo[b]thiofenu pro přípravu léčiva určeného k modulaci kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni.

55

Tento způsob modulace kalciových kanálů zvyšuje hustotu kalciových kanálů v cévní (vaskulární) a srdeční (kardiální) tkáni bez změny v inotropní nebo tlakové odezvě (změně tlaku), zahrnuje podávání účinného množství látky následujícího obecného vzorce I teplokrevným živočichům, který vykazují její potřebu:



kde skupiny R^1 a R^3 představují nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu $CO-Alk$, kde Alk je alkylová skupina obsahující jeden až šest atomů uhlíku, skupinu $-CH_2Ar$ nebo skupinu $-CO-Ar$, kde Ar představuje fenyl nebo substituovaný fenyl;

skupina R^2 je zvolena ze souboru zahrnujícího pyrrolidino, hexamethylenimino a piperidino;

15 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí. Předkládaný vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I a nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí k výrobě léků pro modulaci kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni.

Předložený vynález se týká objevu, že vybraná skupina 2-aryl-3-aryloxybenzo[b]thiofenů (benzo[b]thiofenů), sloučenin obecného vzorce I, je účinná při modulaci kalciových kanálů a zvyšuje hustotu kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni bez změny v inotropní a tlakové odezvě. Předkládaný vynález proto poskytuje způsob modulace kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni. Jedním z předmětů vynálezu je léčba kardiálních poruch, zahrnujících, ale neomezujičích se pouze na varianty angíny, exertionální angíny, nestabilní angíny, ischemia-reperfučního zranění myokardu a arytmie. Řešením předmětu vynálezu je i způsob léčby cerebrovaskulárních onemocnění, zahrnujících, ale neomezujičích se na cerebrální (mozkový) vasospasmus, způsobený prasknutím arterie, mrtvici a migrénové bolesti hlavy. Dalším řešením předmětu vynálezu je způsob léčby ledvinových onemocnění zvýšením ledvinové průchodnosti způsobené zvýšením průtoku krve ledvinami, použitelný pro zpomalení poruchy ledvin. Další předmět vynálezu je způsob léčby gastrointestinálních onemocnění, zahrnujících, ale neomezujičích se na onemocnění související s průjmem, jako jsou IBS a IBD, převážně průjmové. Terapeutické působení podle předloženého vynálezu je dosažováno podáváním terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I a nebo její farmaceuticky přijatelné soli teplokrevným živočichům, kteří ji potřebují.

35 Ve výše uvedeném vzorci výraz „alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku“ představuje přímý, cyklický nebo rozvětvený alkylový řetězec s jedním až šesti atomy uhlíku. Typické alkylové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, sec.-butyl, t-butyl, n-pentyl, izopentyl, n-hexyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně. Výraz „alkylová skupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku“ představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku. Alkylová skupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku zahrnuje methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sec.-butyl, izobutyl a t-butyl.

45 Výraz „Ar“ v obecném vzorci I zahrnuje skupiny jako jsou fenyl a substituovaný fenyl. Výraz „substituovaný fenyl“, jak je zde používán, představuje fenylovou skupinu, substituovanou

jedním nebo více substituenty, zvolenými ze souboru, sestávajícího z atomu halogenu, hydroxy skupiny, kyano skupiny, nitro skupiny, alkylové skupiny obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxylové skupiny obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, acetylu, formylu, trichlormethylu nebo trifluoromethylu. Příklady substituované fenylové skupiny zahrnují 4-chlorofenyl, 2,6-dichlorofenyl, 2,5-dichlorofenyl, 3,4-dichlorofenyl, 3-chlorofenyl, 3-bromofenyl, 4-bromofenyl, 3,4-dibromofenyl, 3-chloro-4-fluorofenyl, 2-fluorofenyl, 4-hydroxyfenyl, 3-hydroxyfenyl, 2,4-dihydroxyfenyl, 3-nitrofenyl, 4-nitrofenyl, 4-kyanofenyl, 4-methylfenyl, 4-ethylfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-propylfenyl, 4-*n*-butylfenyl, 4-*t*-butylfenyl, 3-fluoro-2-methylfenyl, 2,3-difluorofenyl, 2,6-difluorofenyl, 2,6-dimethylfenyl, 2-fluoro-5-methylfenyl, 2,4,6-trifluorofenyl, 2-trifluoromethylfenyl, 2-chloro-5-trifluoromethylfenyl, 3,5-bis(trifluoromethyl)fenyl, 2-methoxyfenyl, 3-methoxyfenyl, 3,5-dimethoxyfenyl, 4-hydroxy-3-methylfenyl, 3,5-dimethyl-4-hydroxyfenyl, 2-methyl-4-nitrofenyl, 4-methoxy-2-nitrofenyl, 2,4-dinitrofenyl a podobně. Výraz „alkoxy skupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku“ představuje skupinu jako jsou methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, izopropoxy, *n*-butoxy, *t*-butoxy a podobně. Výraz „halogen“ představuje atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Výraz „farmaceuticky účinné množství“ je zde používán, aby představoval množství sloučeniny obecného vzorce I, které je schopné zvýšení hustoty kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni. Konkrétní dávky sloučeniny obecného vzorce I budou pochopitelně určeny konkrétními okolnostmi daného případu, které zahrnují podávanou sloučeninu, způsob podávání sloučeniny, konkrétní léčený stav a podobné další podmínky.

Výraz „modulace“, tak jak je používán v tomto popisu, představuje zvýšení hustoty kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni beze změn v inotropní a tlakové odezvě.

Výraz „teplokrevný živočich“, jak je používán v tomto popisu, zahrnuje člověka doprovázející zvířata, jako jsou psi a kočky a domácí zvířata, jako jsou koně, hovězí dobytek, ovce, prasata, kozy a drůbež. Výhodně je teplokrevným živočichem člověk a doprovázející zvířata. Nejvýhodněji je teplokrevným živočichem člověk.

I když jsou všechny sloučeniny obecného vzorce I užitečné pro modulaci kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni, jisté sloučeniny jsou výhodné. Skupiny R¹ a R² jsou výhodně nezávisle atom vodíku, alkylová skupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, -CO-Alk, kde Alk je alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku nebo benzyl a skupina R² představuje výhodně skupinu piperidino nebo pyrrolidino. Představitelé výhodných sloučenin z této skupiny jsou 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen, 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen, 6-acetoxy-2-(4-acetoxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen a 6-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen.

Ještě výhodněji skupiny R¹ a R³ představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku a skupina R² je skupina piperidino nebo pyrrolidino. Představiteli této ještě výhodnější skupiny jsou 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen, 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen, 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen a 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen. Nejvýhodněji jsou skupiny R¹ a R³ představovány atomem vodíku a skupina R² je skupina piperidino. Nejvýhodnější sloučenina je 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen.

Sloučenina obecného vzorce I, použité ve způsobu podle předloženého vynálezu, mohou být vyrobeny použitím známých procedur, jako jsou způsoby popsány v US patentech č. 4 133 814, 4 418 068 a 4 380 635, které jsou všechny zde citovány jako reference. Obecně způsob výroby vychází z 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofenu. Tato výchozí sloučenina je

chráněna, acylována v poloze C-3 skupinou 4-(2-aminoethoxy)benzoyl a popřípadě zbavena ochrany, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I. Příklady výroby takových sloučenin jsou podány v US patentech uvedených výše.

5 Sloučeniny, použité ve způsobu podle předloženého vynálezu tvoří farmaceuticky přijatelné soli a v případě, že skupina R¹ a/nebo skupina R³ je atom vodíku, bazické adiční soli, s množstvím organických a anorganických kyselin a bází, v to počítaje fyziologicky přijatelné soli, které jsou často používány ve farmaceutickém průmyslu. Typické příklady anorganických kyselin, užívá-
 10 ných k vytvoření takovýchto solí jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, sírová, fosforečná, fosforičitá a podobně. Mohou být používány i soli odvozené od organických kyselin, jako jsou alifatické mono- a dikarboxylové kyseliny, fenylem substituované alkanové kyseliny, hydroxyalkanové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny. Takovéto farmaceuticky přijatelné soli tedy zahrnují acetáty (octany), fenylacetáty, trifluoroacetáty, akryláty, askorbáty, benzoáty, chlorobenzoáty, dinitrobenzoáty,
 15 hydroxybenzoáty, methoxybenzoáty, methylbenzoáty, *o*-acetoxybenzoáty, naftalen-2-benzoáty, bromidy, izobutyráty, fenylbutyráty a β -hydroxybutyráty, butin-1,4-dioáty, hexin-1,6-dioáty, kapriany, kaprylany, chloridy, cinnamáty (skořicany), citronany, kaprylany, chloridy, cinnamáty (skořicany), citronany, formiáty (mravenčany), fumarany, glykoáty, heptanoáty, dekanoáty, hippurany, laktáty (mléčnany), maláty (jablečnany), maleinany, hydroxymaleinany, malonany,
 20 mandlany, mesylany, nikotinany, izonikotinany, dusičnany, oxaláty (šřavelany), ftalany, tereftalany, fosforečnany, monohydrogenfosforečnany, dihydrogenfosforečnany, metafosforečnany, pyrofosforečnany (dvojfosforečnany), propiolany, propionany, fenylpropionany, salicylany, sebakany, jantarany, korkany, sírany, kyselé sírany, pyrosírany, siřičitany, kyselé siřičitany, sulfonáty, benzensulfonáty, *p*-bromofenylsulfonáty, chlorobenzen-sulfonáty, ethansulfonáty, 2-hydroxyethansulfonáty, methansulfonáty, naftalen-1-sulfonáty, naftalen-2-sulfonáty, *p*-toluensulfonáty, xylensulfonáty, vínany a podobně. Nejvýhodnější soli jsou soli kyseliny chlorovodíkové.

30 Farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli jsou typicky vytvářeny reakcí sloučeniny obecného vzorce I s ekvimolárním nebo přebytným množstvím kyseliny. Reakční složky jsou obecně spojovány v organickém rozpouštědle, jako je methanol, diethylether nebo benzen. Sůl normálně precipituje z roztoku v průběhu doby od asi jedné hodiny do deseti dní a může být izolována filtrací a nebo může být rozpouštědlo odstraněno obvyklými prostředky.

35 Báze obvykle používané pro tvorbu solí zahrnují hydroxid amonný, karbonáty a hydroxidy alkalických kovů, prvků alkalických zemin, uhličitany, stejně tak jako alifatické primární, sekundární a terciální aminy a alifatické diaminy. Báze obzvláště užitečné pro přípravu adičních solí zahrnují hydroxid amonný, uhličitán draselný, methylamin, diethylamin, ethylendiamin a cyklohexylamin. Tyto soli jsou obecně připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce I, ve
 40 které skupina R¹ a/nebo skupina R³ představují atom vodíku s jednou z výše jmenovaných bází v organickém rozpouštědle jako je methanol, diethylether nebo benzen. Soli se izolují způsoby popsány v předchozím odstavci.

45 Tyto farmaceuticky přijatelné soli mají obecně zvýšenou rozpustnost ve srovnání se sloučeninou, ze které byly odvozeny a jsou tedy často vhodnější pro přípravu ve formě jako jsou tekutiny nebo emulze.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou před podáváním výhodně zpracovány do farmaceutické formy obsahující sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo excipient.
 50 Tyto farmaceuticky přijatelné formy se připraví známými způsoby z dobře známých a dostupných složek. Při vytváření těchto kompozic se aktivní složka obvykle smíchá s nosičem, zředí se ředidlem a nebo se obklopí nosičem, který může být ve formě kapsle, sáčku, papíru nebo nosič jiného druhu. Pokud nosič slouží jako ředidlo, může být představován pevným, polopevným a nebo tekutým materiálem, který slouží jako vehikulum, excipient nebo médium pro aktivní složku. Kompozice mohou být ve tvaru tablet, pilulek, prášků, pastilek, sáčků, oplatek, elixírů,
 55

suspenzi, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů, olejových přípravků obsahujících například až do 10 % hmotnostních aktivní látky, měkkých nebo tvrdých želatinových kapslí, kožních náplastí, čípků, sterilních injektovatelných roztoků a sterilně balených pudrů.

5 Příklady vhodných nosičů, excipientu a ředidel zahrnují laktózu, dextrózu, sacharózu, sorbit, mannit, škroby, gumu, klovatinu, fosforečnan vápenatý, algináty, tragakant, želatinu, křemičitan vápenný, mikrokystalickou celulózu, polyvinylpyrrolidon, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, celulózu nebo jejich deriváty, vodní sirup, methylcelulózu, methyl a propyl hydroxybenzoáty, talek, stearát hořečnatý a minerální oleje. Tyto formy mohou navíc obsahovat lubrifikační
10 činidla, smáčecí činidla (například povrchově aktivní činidla), emulzifikační a suspenzní činidla, dezintegrační činidla, ochranná činidla, sladidla a ochucovací činidla. Kompozice podle vynálezu mohou být formulovány tak, aby poskytovaly rychlé, trvalé nebo zpožděné uvolňování aktivní složky po podání pacientovi, užívající přitom způsobu známé ze stavu techniky.

15 Konkrétní dávkování sloučeniny obecného vzorce I, potřebné pro dosažení modulace kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni podle předloženého vynálezu bude záviset na naléhavosti podmínek, způsobu podávání a souvisejících faktorech, které budou určeny ušetřujícím lékařem. Obecně jsou účinné dávky v rozmezí od asi 0,1 do asi 1000 mg/den a obvykleji od asi 10 do asi 100 mg/den. Takovéto dávky budou subjektu, majícímu jejich potřebu, podávány od jednou do
20 asi třikrát za den nebo častěji, jak je tomu třeba k účinnému ošetření stavu nebo symptomu.

Obvykle je výhodné podávat látku obecného vzorce I v podobě její kyselá adiční soli, jak je obvyklé při podávání, farmaceutických látek nesoucích bazickou skupinu, jako je piperidino skupina. Pro takové účely jsou použitelné níže uvedené orální dávky popsané v příkladové části.

Příklady provedení vynálezu

V dávkování popsaném níže výraz „účinná složka“ znamená sloučenina obecného vzorce I.

Dávkování 1: Želatinové kapsle

Byly připraveny tvrdé želatinové kapsle následujícího složení:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Účinná složka	0,1 – 1000
Škrob, NF	0 – 650
Škrobový tekutý prášek	0 – 650
Silikonová tekutina $3,50 \cdot 10^{-4} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$	0 – 15

35 Ingredienty byly smíchány, protlačeny sítem s rozměrem částice 0,314 mm (s mřížkou č. 45 U.S.) a plněny do želatinových kapslí.

40 Příklady specifických kapslových dávkování raloxifenu, které byly provedeny, zahrnují následující příklady:

Dávkování 2: Raloxifenové kapsle

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen	1
Škrob, NF	112
Škrobový tekutý prášek	225,3
Silikonová tekutina $3,50 \cdot 10^{-4} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$	1,7

Dávkování 3: Raloxifenové kapsle

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen	5
Škrob, NF	108
Škrobový tekutý prášek	225,3
Silikonová tekutina $3,50 \cdot 10^{-4} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$	1,7

Dávkování 4: Raloxifenové kapsle

5

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen	10
Škrob, NF	103
Škrobový tekutý prášek	225,3
Silikonová tekutina $3,50 \cdot 10^{-4} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$	1,7

Dávkování 5: Raloxifenové kapsle

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen	50
Škrob, NF	150
Škrobový tekutý prášek	397
Silikonová tekutina $3,50 \cdot 10^{-4} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$	3,0

- 10 Specifické formy dávkování popsané výše mohou být změněny v souladu s nutností úměrných změn.

Byly připraveny tablety následujícího složení:

- 15 Dávkování 6: Tablety

Složka	Množství (mg/kapsle)
Účinná složka	0,1 – 1000
Mikrokrystalická celulóza	0 – 650
kysličník křemičitý, („fumed“)	0 – 650
kyselý stearan	0 – 15

Složky byly smíchány a lisovány do tvaru tablet.

- 20 Alternativně byly připraveny tablety obsahující každá 0,1 – 1000 mg účinné složky následujícím způsobem:

Dávkování 7: Tablety

Složka	Množství (mg/kapsle)
Účinná složka	0,1 – 1000
Škrob	45
Mikrokrystalická celulóza	35
Polyvinylpyrrolidon (10% roztok ve vodě)	4
Sodná karboxymethylcelulóza	4,5
Stearan hořečnatý	0,5
Talek	1

25

- Účinná složka, škrob a celulóza byly protlačeny sítem s rozměrem částice 0,314 mm (s mřížkou č. 45 U.S.) a pečlivě míchány. Roztok polyvinylpyrrolidonu se míchal s výsledným práškem a protlačoval se sítem s rozměrem částice 1,4 mm (mřížkou č. 14 U.S.) Výsledné granule byly sušeny při 50 – 60 °C a protlačeny sítem s rozměrem částice 1,00 mm (s mřížkou č. 18 U.S.)
- 5 Sodný karboxymethyl škrob, stearan hořečnatý a talek, které byly předtím protlačeny sítem s rozměrem částice 0,250 mm (s mřížkou č. 60 U.S.) byly přidány ke granulí, které byly po mísení lisovány na tabletovacím stroji, čímž byly získány tablety.

- 10 Suspenze obsahující každá 0,1 – 100 mg účinné složky na 5 ml dávky byly připraveny následujícím způsobem:

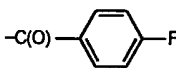
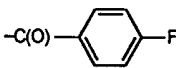
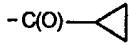
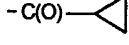
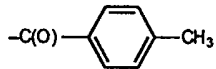
Dávkování 8: Suspenze

Složka	Množství (mg/5 ml)
Účinná složka	0,1 – 1000 mg
Sodná karboxymethylcelulóza	50 mg
Sirup	1,25 mg
Roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
Chuťové činidlo	q.v.
Kolorant	q.v.
Purifikovaná voda do	5 ml

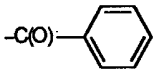
- 15 Účinná složka byla protlačena sítem s rozměrem částice 0,314 mm (s mřížkou č. 45 U.S.) a smíchána se sodnou karboxymethylcelulózou a sirupem, čímž se vytvořila jemná pasta. Roztok kyseliny benzoové, chuťové činidlo a kolorant byly zředěny trochou vody a za míchání přidány ke směsi. Poté bylo přidáno množství vody dostatečné k získání požadovaného objemu.
- 20 Následující tabulka 1 pro ilustraci uvádí sloučeniny, které mohou být použity ve způsobu podle vynálezu:

Tabulka 1

25

Sloučenina č.	R ¹ a R ³	R ²	Druh
1		piperidino	báze
2		piperidino	HCl
3		piperidino	báze
4		piperidino	HCl
5	-C(O)CH ₂ CH ₂ CH ₃	piperidino	báze
6	-C(O)CH ₂ CH ₂ CH ₃	piperidino	HCl
7	-C(O)C(CH ₃) ₃	piperidino	báze
8	-C(O)C(CH ₃) ₃	piperidino	HCl
9	-C(O)CH ₂ C(CH ₃) ₃	piperidino	báze
10	-C(O)CH ₂ C(CH ₃) ₃	piperidino	HCl
11		piperidino	HCl

Tabulka 1 - pokračování

Sloučenina č.	R ¹ a R ³	R ²	Druh
12		piperidino	báze
13	H	piperidino	báze
14	H	piperidino	HCl
15	H	piperidino	báze
16	H	piperidino	HCl
17	H	hexamethylenimino	HCl
18	CH ₃	piperidino	HCl

Užitečnost sloučenin obecného vzorce I je ilustrována pozitivním působením, které vykazují v alespoň jednom z níže popsáných experimentů.

Materiály a metody

Selekce krys a podávané dávky jsou v zásadě takové, jaké jsou popsány autorem Sato *a kol.*, *J. Bohne and Mineral Research*, 9, 715–724 (1994). Stručně shrnuto, ovariektomované (s vyjmutým vaječným) (ovex) panenské krysí samičky (6 měsíců staré) byly rozděleny do 3 skupin po 6, rozdělených takto: ovex, ethionyl estradiol (EE2, 0,1 mg/kg/den p.o.) a raloxifen (sloučenina 14, 1,0 mg/kg/den p.o.). Čtvrtá skupina předstíraně operovaných samic („sham“) sloužila jako kontrolní skupina. Dávka EE2 a sloučeniny 14 byly zvoleny tak, aby bylo dosaženo srovnatelných účinků na hustotu kostí (Sato *a kol.*); shodou okolností dávaly stejně významné (P.O. 05 vs ovex) účinky na snižování celkového cholesterolu (36±2 a 38±4 mg/dl, EE2 a sloučenina 14, ve srovnání s 85±7 a 87±7 mg/dl pro ovex a kontrolní skupinu). Kontrolní skupině a ovex krysám bylo podáváno vehikulum (100 µg/g tělesné hmotnosti 20 % hydroxypropyl-S-cyklodextrinu). Zvířata byla dávkována po 35 dní a zabita přebytkem CO₂.

Byla provedena pečlivá disekce srdcí a aort, které byly rychle zmrazeny a uchovávány při teplotě -70 °C, pokud membrány nebyly preparovány okamžitě. Z 3–4 g rozsekaných srdcí a aort z každé skupiny byly izolovány mikrosomální membránové vesikuly, způsobem, kterým popsal Jones *a kol.*, *J. Biol. Chem.*, 254, 530–535 (1979). Preparace byly uchovávány v 0,25 M sacharóze/30 mm histidinu při -70 °C. Byly provedeny studie vazeb, používající rostoucích koncentrací ligandu kalciových kanálů [³H] PN200–110 (0,01 – 4,0 nM) ve skleněných trubcích 12x75 mm (celkový bojem 500 µl) při 23 °C po dobu 2 hodin s použitím 100 (srdce) nebo 200 (aorty) µg proteinu na jednu trubici. Pokusy byly ukončeny rychlou filtrací na filtračním papíru Whatman GF/C. Pufr použitý při pokusech a při promývání 50 mm Tris/HCl (pH 7,3), 1 mm EDTA a 12 mm MgCl₂.

Nespecifická vazba byla definována jako vazba přetrvávající v přítomnosti 1 µM nifedipinu.

Radioligační vazebná afinita a receptorová hustota byly určeny ze saturačních izotermických dat použitím nelineární regresní analýzy programem LUNDON-1. Lundeen a Gordon, v *Receptor Binding in Drug Research*, 31–49, 1986.

Kardiovaskulární hemodynamické parametry v závislosti na BAY k 8644 byly určeny pro krys zabité propichnutím míchy z každé ze čtyř skupin (kontrolní, ovex, EE2 a sloučenina 14), jak bylo popsáno Hayesem a Bowlingem s následujícími modifikacemi: Látka byla podávána femorální (stehenní) žílou a přímé měření levého ventrikulárního (komorového) systolického krevního tlaku bylo dosaženo vsunutím malé sekce trubice PE 90, připojené k tlakovému převaděči, přímo do levé komory. Hayes a Bowling, *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 241, 861–869 (1987). Byla získána měření středního, systolického a diastolického krevního tlaku, tepu, levého ventrikulárního systolického tlaku a levého ventrikulárního dP/dt.

Výsledky

5 Působení EE2 a sloučeniny 14 na Ca^{2+} kanálové vazby ($[^3\text{H}]$ PN 200–110) v srdeční a aortové tkáni a na *in vivo* hemodynamické odezvy k BAY k 8644 byly určeny a porovnány se skupinou ovex a kontrolní skupinou. Zatímco velká afinita dihydropyridinových vazebných míst (B_{max}) v srdeční a aortové tkáni byla významně zesílena u krys ošetřených EE2 a sloučeninou 14 ve srovnání s ovex krysami, vazebná afinita (K_d) nebyla významně odlišná mezi skupinami vzhledem k srdeční a aortové tkáni.

10

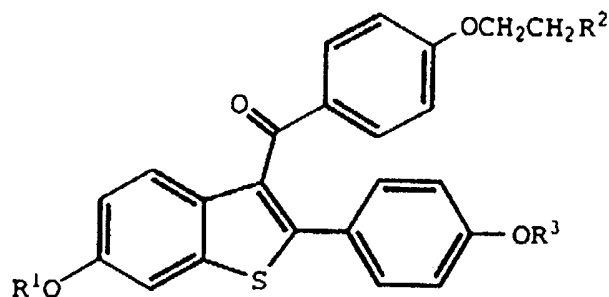
Skupina ošetření	chol mg/dl	srdeční B_{max} (fmol/mg)	$[^3\text{H}]$ PN200–100 K_d (pM)	aortové B_{max} (fmol/mg)	* $p < 0,05$ proti ovex K_d (nM)
ovex (n=5–7)	85±7	296±51	200±19	61±15	1,0±0,3
kontrolní (n=4–6)	87±7	385±76	188±32	46±14	2,5±0,6
EE2 (n=5–7)	36±2*	525±65*	204±21	133±26*	2,5±0,6
Ralox (n=4–5)	38±4*	535±80*	171±18	124±18*	2,3±0,6

15 I přes vzrůst Ca^{2+} kanálového B_{max} nebyly *in vivo* kontraktivní odezvy srdečního tepu a změny tlaku k BAZ k 8644 u krys ošetřených EE2 zvýšeny ve srovnání s hodnotami u ovex nebo kontrolních krys. Vzrůst Ca^{2+} kanálové hustoty tedy nevede k citlivější odezvě agonistů kalciových kanálů.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití 2-aryl-3-aroylebenzo[b]thiofenu obecného vzorce I



(I),

25

ve kterém skupiny R^1 a R^3 představují nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, $-\text{CO}-\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující jeden až šest atomů uhlíku, $-\text{CH}_2\text{Ar}$ nebo $-\text{CO}-\text{Ar}$, kde Ar představuje fenyl nebo substituovaný fenyl, který představuje fenylovou skupinu, substituovanou jedním nebo více substituenty, zvolenými ze souboru, sestávajícího z atomu halogenu, hydroxy skupiny, kyano skupiny, nitro skupiny, alkylové skupiny obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxylové skupiny obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, acetylu, formylu, trichlormethylu nebo trifluoromethylu;

35 skupina R^2 je zvolena ze souboru zahrnujícího pyrrolidin, hexamethylenimino a piperidino;

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí pro přípravu léčiva určeného k modulaci kalciových kanálů ve vaskulární a kardiální tkáni.

40

2. Použití derivátů 2-aryl-3-aroylebenzo[b]thiofenu podle nároku 1, kde skupiny R¹ a R³ představují nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu -CO-Alk, kde Alk představuje alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku nebo benzyl a skupina R² představuje skupiny piperidino nebo pyrrolidino.
- 5
3. Použití derivátů 2-aryl-3-aroylebenzo[b]thiofenu podle nároku 2, kde skupiny R¹ a R³ představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku a skupina R² představuje skupiny piperidino nebo pyrrolidino.
- 10
4. Použití derivátů 2-aryl-3-aroylebenzo[b]thiofenu podle nároku 3, kde skupiny R¹ a R³ představují vodík a skupina R² představuje skupiny piperidino nebo pyrrolidino.
5. Použití derivátů 2-aryl-3-aroylebenzo[b]thiofenu podle nároku 4, kde skupina R² představuje skupinu piperidino.
- 15
6. Použití derivátů 2-aryl-3-aroylebenzo[b]thiofenu podle nároku 5 ve formě hydrochloridu.
7. Použití derivátů 2-aryl-3-aroylebenzo[b]thiofenu podle nároku 4, kde skupina R² představuje skupinu pyrrolidino.
- 20
8. Použití derivátů 2-aryl-3-aroylebenzo[b]thiofenu podle nároku 7, ve formě hydrochloridu.

25

Konec dokumentu
