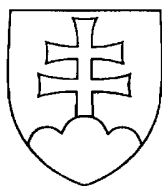


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **28. 9. 2001**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0023971.5**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **29. 9. 2000**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 6. 2004**  
Vestník ÚPV SR č.: **6/2004**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/GB01/04334**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/26735**

(11), (21) Číslo dokumentu:

**378-2003**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**C07D417/12**

(71) Prihlasovateľ: **SMITHKLINE BEECHAM P. L. C., Brentford, Middlesex, GB;**

(72) Pôvodca: **Craig Andrew Simon, Tonbridge, Kent, GB;**  
**Millan Michael, Tonbridge, Kent, GB;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Sodná soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridil)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu a farmaceutický prostriedok, ktorý ju obsahuje**

(57) Anotácia:  
Je opísaná sodná soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridil)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu a jej farmaceuticky prijateľný solvát, pre svoju nehygroskopickosť alebo nepatrnú hygroskopickosť sú vhodné na prevádzkovú výrobu farmaceutických prostriedkov, najmä na ošetrovanie diabetes mellitus a jeho komplikácií.

**SK 378-2003 A3**

Sodná soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]-tiazolidín-2,4-diónu a farmaceutický prostriedok, ktorý ju obsahuje

### Oblasť techniky

Vynález sa týka nových liečiv, spôsobu ich prípravy a ich použitia v medicíne.

### Doterajší stav techniky

Európsky patentový spis číslo EP 0 306228 sa týka niektorých derivátov tiazolidíndiónu, ktoré majú hypoglykemické a hypolipidemické účinky. Napríklad zlúčeninou 30 podľa európskeho patentového spisu číslo EP 0 306228 je 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión (ďalej tu označovaný ako "zlúčenina vzorca I").

Svetový patentový spis číslo WO 94/05659 uvádza niektoré soli zlúčenín podľa európskeho patentového spisu číslo EP 0 306228. Výhodnou zlúčeninou podľa svetového patentového spisu číslo WO 94/05659 je soľ kyseliny maleínovej.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je sodná soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát, ktoré sú nehygroscopické alebo iba nepatrne hygroscopické.

Teraz sa totiž zistilo, že zlúčenina (I) tvorí novú sodnú soľ ďalej označovanú ako "Sodná Soľ".

Nová Sodná Soľ je stabilný kryštalický materiál s vysokou teplotou topenia, vhodný na prevádzkovú výrobu a na manipuláciu. Sodná Soľ sa preto osobitne dobre hodí na farmaceutické

spracovanie vo veľkom meradle a najmä na výrobné procesy, ktoré vyžadujú ohrev alebo produkujú teplo, ako je napríklad mletie, sušenie vo fluidizovanej vrstve, sušenie rozprašovaním, spracovanie tavením za tepla a sterilizáciou v autoklávoch. Novú soľ je možné pripravovať účinnými a ekonomickými spôsobmi s reprodukovateľnými výsledkami osobitne vhodnými na prípravu vo veľkom meradle. Okrem toho je nová Sodná soľ nehygroskopická a vykazuje dobrú stálosť v pevnom stave, najmä za vlhka.

Nová Sodná Soľ má tiež užitočné farmaceutické vlastnosti a osobitne sa hodia na ošetrovanie a/alebo na profylaxiu diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a niektorých komplikácií diabetes mellitus.

Vynález sa teda týka sodnej soli 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu, najmä nehygroskopickú soľ alebo jej solvátu.

S výhodou má Sodná Soľ infračervené spektrum v podstate podľa obr. 1.

S výhodou má Sodná Soľ Ramanove spektrum v podstate podľa obr. 2.

S výhodou má Sodná Soľ obrazec röntgenovej práškovej difrakcie (XRPD) v podstate podľa tabuľky I alebo obr. 3.

S výhodou má Sodná Soľ v pevnom stave spektrum  $^{13}\text{C}$  NMR v podstate podľa obr. 4.

S výhodou sa vynález týka sodnej soli 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jej solvátu, majúcich

- (i) infračervené spektrum v podstate podľa obr. 1,
- (ii) Ramanove spektrum v podstate podľa obr. 2,

- (iii) obrazec röntgenovej práškovej difrakcie (XRPD) v podstate podľa tabuľky I alebo obr. 3 a
- (iv) v pevnom stave spektrum  $^{13}\text{C}$  NMR v podstate podľa obr. 4,

Sodná Soľ má vhodné teplotu topenia v rozmedzí 245 až 250°C, napríklad v rozmedzí 246 až 249°C, predovšetkým v rozmedzí 246 až 249°C.

Vynález zahŕňa Sodnú Soľ alebo jej solvát, izolované v čistej forme alebo v zmesi s inými materiálmi. V jednom rozpracovaní sa vynález týka Sodnej Soli alebo jej solvátu v izolovanej forme.

Vynález sa tiež týka Sodnej Soli alebo jej solvátu v čistenej forme.

Vynález sa ďalej tiež týka Sodnej Soli alebo jej solvátu v kryštalickej forme.

Vynález sa ďalej tiež týka Sodnej Soli alebo jej solvátu v pevnej farmaceuticky prijateľnej forme, ako je pevná dávkovacia forma osobitne upravená na orálne podanie.

Vynález sa ďalej tiež týka Sodnej Soli alebo jej solvátu vo farmaceuticky prijateľnej forme, najmä vo forme hmoty, ktorá je osobitne vhodná na farmaceutické spracovanie a predovšetkým na výrobné procesy, ktoré vyžadujú ohrev alebo produkujú teplo, ako je napríklad mletie, sušenie za horúca najmä vo fluidizovanej vrstve, sušenie rozprašovaním, spracovanie tavením za tepla a sterilizáciou za tepla napríklad v autoklávoch.

Vynález sa ďalej tiež týka Sodnej Soli alebo jej solvátu vo farmaceuticky prijateľnej forme, najmä vo forme hmoty, a predovšetkým vo forme hmoty, ktorá sa má spracovávať vo výrobných procesoch, ktoré vyžadujú ohrev alebo produkujú teplo, ako je napríklad mletie, sušenie za horúca predovšetkým vo

fluidizovanej vrstve, sušenie rozprašovaním, spracovanie tavením za tepla a sterilizácia za tepla napríklad v auto-klávoch.

Ako je hore uvedené, je Sodná Soľ podľa vynálezu nehygro-skopická. Vynález sa tiež týka nehygrokopických alebo len ne-patrne hygrokopických farmaceuticky prijateľných solvátov, vrátane hydrátov Sodnej Soli.

Spôsob prípravy Sodnej Soli alebo jej solvátu spočíva po-dľa vynálezu v tom, že sa 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)-etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión (zlúčenina vzorca I) alebo jej soľ s výhodou dispergovaná alebo rozpustená vo vhodnom rozpúšťadle, nechá reagovať so zdrojom sodného iónu a potom sa prípadne pripraví solvát získanej Sodnej Soli a Sodná Soľ alebo jej solvát sa izolujú.

Výhodným reakčným rozpúšťadlom je alkanol napríklad propan-2-ol; alebo éter napríklad tetrahydrofurán; uhľovodík napríklad toluén; ketón napríklad acetón; ester napríklad etylacetát; nitril napríklad acetonitril; halogénovaný uhľo-vodík napríklad dichlórmetán; alebo voda; alebo zmesi týchto rozpúšťadiel.

Vhodným zdrojom sodíkového iónu je hydroxid sodný. Hydroxid sodný sa pridáva s výhodou ako pevná látka alebo roztok, napríklad vo vode alebo v nižšom alkohole, ako je metanol, etanol, alebo propan-2-ol, alebo v zmesi rozpúšťadiel.

Koncentrácia zlúčeniny vzorca I je s výhodou v rozmedzí 2 až 25 % (hmotnosť/objem), výhodnejšie v rozmedzí 5 až 20 %. Koncentrácia roztokov hydroxidu sodného je s výhodou v rozmedzí 2 až 111 % (hmotnosť/objem).

Reakcia sa vykonáva spravidla pri teplote okolia alebo pri zvýšenej teplote, napríklad pri teplote v rozmedzí 50 až

60°C, pri spätnom toku rozpúšťadla, hoci je možné použiť akúkoľvek vhodnú teplotu, ktorá poskytne žiadaný produkt.

Solváty, ako hydráty Sodnej Soli sa pripravujú známymi spôsobmi.

Žiadaná zlúčenina sa všeobecne získa kryštalizáciou z vhodného rozpúšťadla, vhodne z reakčného rozpúšťadla, zvyčajne spojenou s ochladzovaním. Napríklad sa môže nechať Sodná Soľ kryštalizovať z alkoholu, ako je propan-2-ol; z éteru, ako je tetrahydrofurán; z vody; alebo zo zmesi týchto rozpúšťadiel. Zlepšený výťažok soli je možné dosiahnuť odparením časti alebo všetkého rozpúšťadla alebo kryštalizáciou za zvýšenej teploty, nasledovanej riadeným chladením, prípadne v stupňoch. Starostlivé sledovanie teploty vylučovania a očkovanie je možné použiť na zlepšenie reprodukovateľnosti formy produktu.

Kryštalizácia môže byť vyvolaná očkovaním kryštálmi Sodnej Soli alebo jej solvátu, nie je to však nezbytné.

Zlúčenina vzorca I sa pripravuje známymi spôsobmi opísanými v literatúre (napríklad európsky patentový spis číslo EP 0 306228 a svetový patentový spis číslo WO 94/05659), na ktoré sa tu poukazuje.

Výrazom " $T_{\text{onset}}$ " sa rozumie hodnota všeobecne stanovená diferenčnou snímacou kalorimetriou a má význam všeobecne v odbore používaný, ako napríklad vysvetľuje Ford a Timmins ("Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", 1989) ako "teplota zodpovedajúca priesečníku pretransitnej základnej čary s extrapolovanou vodcovskou medzou premeny".

Výrazom "profylaxia stavu súvisiaceho s diabetes mellitus" sa tu vždy rozumie liečbu stavov, ako je inzulínová re-

zistencia, zhoršená znášateľnosť glukózy, hyperinzulinémia a diabetes pri ťarchavosti.

Výraz "hygroskopickosť" sa používa podľa známych kritérií, ktoré opísal J.C. Callahan a kol. (Drug Development and Industrial Pharmacy 8(3), str. 355 až 369, 1982), ktorý klasifikuje hygroskopickosť podľa percenta zvýšenia hmotnosti testovanej zlúčeniny za riadených podmienok teploty a vlhkosti (25°C a 75% relatívnej vlhkosti) až do dosiahnutia približne konštantnej hmotnosti. Používa sa táto klasifikácia:

Hmotnostný prírastok (%)	Klasifikácia
menej ako 2 %	nehygroskopická
2 až 10 %	nepatrne hygroskopická
10 až 20 %	mierne hygroskopická
viac ako 20 %	veľmi hygroskopická

Na vylúčenie akýchkoľvek pochybností tu používané výrazy "nehygroskopická", "nepatrne hygroskopická", "mierne hygroskopická" a "veľmi hygroskopická" majú význam podľa uvedenej stupnice.

Výrazom "nepatrne hygroskopická" sa predovšetkým rozumie zlúčenina, ktorá za hora uvedených kritérií vykazuje hmotnostný prírastok 2 až 9 %, 2 až 8 %, 2 až 7 %, 2 až 6 %, 2 až 5 %, 2 až 4 % a 2 až 3 %.

Tu použité označenie "farmaceuticky prijateľný" zahŕňa zlúčeniny, prostriedky a prísady na použitie v humánnej a vo veterinárnej medicíne, napríklad "farmaceuticky prijateľná soľ" zahŕňa veterinárne prijateľnú soľ.

Výrazom Diabetes mellitus sa rozumie diabetes mellitus typu II.

Stavy súvisiace s diabetes zahŕňajú hyperglykémiu, inzulínovú rezistenciu a obezitu. Ďalej patrí k stavom súvisiacim s diabetes hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenie, najmä ateroskleróza, niektoré zažívacie poruchy a predovšetkým regulácia chuti a príjmu potravy pri jedincoch trpiacich poruchou spojenou s podvýživou, ako je anorexia nervosa a poruchami súvisiacimi s prejedaním, ako je obezita a anorexia bulimia. K sprievodným stavom súvisiacim s diabetes patrí polycystický ovariálny syndróm a steroidmi vyvolaná inzulínová rezistencia.

K tu zahrnutým komplikáciám stavov spojených s diabetes mellitus patrí ochorenie obličiek, najmä ochorenie obličiek súvisiace s vývojom diabetes typu II, ako sú diabetická nefropatia, glomerulonefritída, glomerulárna skleróza, nefrotický syndróm, hypertenzívna nefroskleróza a konečné štádium obličkovej choroby.

Ako je uvedené hore, majú zlúčeniny podľa vynálezu užitočné terapeutické vlastnosti. Vynález sa preto týka Sodnej Soli alebo jej solvátu na použitie ako účinnej terapeutickkej látky.

Predovšetkým sa vynález týka Sodnej Soli alebo jej solvátu na použitie na liečenie a/alebo na profylaxiu diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a určitých komplikácií.

Sodnú Soľ alebo jej solvát je možné podávať samotné, alebo s výhodou ako farmaceutický prostriedok obsahujúci tiež farmaceuticky prijateľný nosič. Vhodné spôsoby formulácie Sodnej Soli alebo jej solvátu sú všeobecne opísané pre zlúčeninu vzorca I v hore uvedených publikáciách.

Vynález sa tiež týka farmaceutického prostriedku obsahujúceho Sodnú Soľ alebo jej solvát a príslušný farmaceuticky prijateľný nosič.

Sodná soľ alebo jej solvát sa spravidla podávajú v jednotkových dávkovacích formách.

Účinná látka sa môže podávať akoukoľvek vhodnou cestou, avšak zvyčajne sa podáva orálnou alebo parenterálnou cestou. Na také podanie sa zlúčenina používa vo forme farmaceutického prostriedku spolu s farmaceutickým nosičom, riedidlom a/alebo excipientom, pričom presná forma prirodzene závisí od spôsobu podania.

Prostriedky sa pripravujú miešaním a vhodne sa upravujú na orálne, parenterálne alebo topické podávanie a môžu byť vo forme tabliet, kapsúl, alebo kvapalných prostriedkov, práškov, granúl, pastiliek, rekonštitutovateľných práškov, injektovateľných alebo infúzných roztokov alebo suspenzií, čapíkov a transdermálnych prostriedkov. Prednosť sa venuje orálnemu podávaniu, najmä tvarovaným orálnym prostriedkom, pretože sa lepšie hodia na všeobecné použitie.

Tablety a kapsuly na orálne podávanie sú zvyčajne v jednotkových dávkach a obsahujú vhodné excipienty ako plnidlá, riedidlá, tabletovacie činidlá, mazadlá, dezintegrátory, farbivá, látky zlepšujúce chuť a namáčačlá. Tablety môžu byť potiahnuté spôsobmi v odbore dobre známymi.

Vhodnými plnidlami sú celulóza, manit, laktóza a ostatné podobné činidlá. Vhodnými dezintegrantmi sú škrob polyvinylpyrolidón a deriváty škrobu ako je natriumglykolát škrobu. Vhodným mazadlom je napríklad stearát horečnatý. Vhodným farmaceuticky prijateľným namáčačdlom je natriumlaurylsulfát.

Pevné orálne prostriedky sa môžu pripravovať obvyklými spôsobmi napríklad miešaním, plnením a tabletovaním. Na rovnomerné rozdelenie účinnej látky v prostriedkoch obsahujúcich veľké množstvá plnidiel sa môže použiť opakované miešanie. Také operácie sú samozrejme v odbore dobre známe.

Orálne kvapalné prostriedky môžu byť vo forme vodných alebo olejových suspenzií, roztokov, emulzií, sirupov alebo elixírov alebo môžu byť v podobe suchého produktu na rekonštitúciu s vodou alebo s iným vhodným nosičom pred použitím. Také kvapalné prostriedky môžu obsahovať obvyklé prísady ako sú suspenzačné činidlá, napríklad sorbit, sirup, metylcelulóza, želatína, hydroxyetylcelulóza, karboxymetylcelulóza, gél stearátu hlinitého alebo hydrogenované jedlé tuky, emulgačné činidlá, napríklad lecitín, sorbitanmonooleát, alebo akácia; nevodné spojivá (ktoré môžu zahŕňať jedlé oleje), napríklad mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejové estery ako estery glycerínu, propylénglykol, alebo etylalkohol; konzervačné činidlá, napríklad metyl-p-hydroxybenzoát alebo propyl-p-hydroxybenzoát alebo kyselinu sorbovú a prípadne bežné ochucovacie a farbiace činidlá.

Na parenterálne podanie sa pripravujú tekuté jednotkové dávky obsahujúce zlúčeninu podľa vynálezu a sterilní spojivo. Zlúčenina môže byť v závislosti od spojiva a koncentrácie buď suspendovaná alebo rozpustená. Parenterálne roztoky sa normálne pripravujú rozpustením účinnej látky v spojive alebo filtračnou sterilizáciou pred plnením do vhodných liekoviek alebo ampuliek a utesnením. S výhodou sa tiež v spojive rozpúšťajú adjuvansy, ako napríklad lokálne anestetiká, konzervačné a tlmivé činidlá. Na zlepšenie stálosti môže byť prostriedok po naplnení do liekovky zmrazený, pričom sa voda odstráni vo vákuu.

Parenterálne suspenzie sa pripravujú v podstate rovnakým spôsobom s tou výnimkou, že sa účinná látka suspenduje v spojive miesto rozpúšťania a sterilizuje sa vystavením pôsobeniu etylénoxidu pred suspendovaním v sterilnom spojive. S výhodou sa do prostriedku pridáva povrchovo aktívne činidlo alebo namáčadlo na uľahčenie rovnomerného rozdelenia účinnej látky.

Ako zvyčajne sú prostriedky doplnené písaným alebo tlačeným návodom na použitie v príslušnej liečbe.

Vynález sa týka ďalej spôsobu ošetrovania a/alebo profylaxie diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a s niektorými komplikáciami u ľudí aj u iných cicavcov, ktorý spočíva v podávaní účinného, netoxického množstva Sodnej Soli alebo jej solvátu ľuďom alebo iným cicavcom v prípade potreby.

Účinná látka sa s výhodou môže podávať ako hore definovaný farmaceutický prostriedok, ktorý vynález osobitne zahŕňa.

Vynález sa ďalej týka použitia Sodnej Soli alebo jej solvátu na výrobu liečiv na ošetrovanie a/alebo na profylaxiu diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a niektorých komplikácií.

Pri ošetrovaní a/alebo profylaxii diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a niektorých jeho komplikácií sa môže Sodná Soľ alebo jej solvát brať v množstve na poskytnutie zlúčeniny vzorca I vo vhodných dávkach, ako sú opísané v literatúre (napríklad európsky patentový spis číslo EP 0 306228, svetový patentový spis číslo WO 94/05659 alebo WO 98/55122).

Jednotkové dávkovacie prostriedky podľa vynálezu obsahujú Sodnú Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát v množstve poskytujúcom až 12 mg, vrátane 1 až 12 mg napríklad 2 až 12 mg zlúčeniny vzorca I, predovšetkým 2 až 4 mg, 4 až 8 mg, alebo 8 až 12 mg zlúčeniny vzorca I, napríklad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 alebo 12 mg zlúčeniny vzorca I. Osobitne sa vynález týka farmaceutického prostriedku obsahujúceho Sodnú Soľ alebo jej solvát a farmaceuticky prijateľný nosič, pričom Sodná soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát je obsiahnutý v množstve poskytujúcom 1, 2, 4 až 8, alebo 8 až 12 mg zlúče-

niny vzorca I; napríklad 1 mg zlúčeniny vzorca I; 2 mg zlúčeniny vzorca I; 4 mg zlúčeniny vzorca I; 8 mg zlúčeniny vzorca I; alebo 12 mg zlúčeniny vzorca I.

Vynález sa týka tiež farmaceutického prostriedku obsahujúceho Sodnú Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát v kombinácii s jedným alebo s niekoľkými inými antidiabetickými činidlami a prípadne farmaceuticky prijateľný nosič.

Vynález sa týka tiež spôsobu ošetrovania a/alebo profylaxie diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a niektorých jeho komplikácií ľudí alebo iných cicavcov, ktorý spočíva v podávaní účinného netoxického množstva Sodnej Soli alebo jej farmaceuticky prijateľného solvátu v kombinácii s jedným alebo s niekoľkými inými antidiabetickými činidlami.

Vynález sa týka ďalej použitia účinného množstva Sodnej Soli alebo jej farmaceuticky prijateľného solvátu v kombinácii s jedným alebo s niekoľkými inými antidiabetickými činidlami na výrobu liekov na liečenie a/alebo na profylaxiu diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a jeho niektorých komplikácií.

V uvedených spôsoboch liečenia zahŕňa podávanie Sodnej Soli alebo jej farmaceuticky prijateľného solvátu a iných antidiabetických činidiel spoločné podávanie alebo následné podávanie účinných látok.

Vhodne sú v uvedených prostriedkoch, vrátane jednotkových dávok, alebo pri ošetrovaní Sodná Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát obsiahnuté v množstve poskytujúcom až 12 mg, vrátane 1 až 12 mg, napríklad 2 až 12 mg zlúčeniny vzorca I, najmä 2 až 4 mg, 4 až 8 mg, alebo 8 až 12 mg zlúčeniny vzorca I, napríklad 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 alebo 12 mg zlúčeniny vzorca I alebo 4 až 8 alebo 8 až 12 mg zlúčeniny vzorca I. Napríklad sú v hore uvedených prostriedkoch, vrátane jedno-

tkových dávok, alebo pri ošetrovaní Sodná Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát obsiahnuté v množstve poskytujúcom 1 mg zlúčeniny vzorca I; Sodná Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát obsiahnuté v množstve poskytujúcom 2 mg zlúčeniny vzorca I; Sodná Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát obsiahnuté v množstve poskytujúcom 3 mg zlúčeniny vzorca I; Sodná Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát obsiahnuté v množstve poskytujúcom 4 mg zlúčeniny vzorca I; alebo Sodná Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát obsiahnuté v množstve poskytujúcom 8 mg zlúčeniny vzorca I.

Iná vhodné antidiabetické činidlá sa vhodne volia zo súboru zahŕňajúceho biguanidy, sulfonylmočoviny a alfa glukozidázové inhibítory. Iným antidiabetickým činidlom je s výhodou biguanid. Ďalším iným antidiabetickým činidlom je s výhodou sulfonylmočovina. Ďalším iným antidiabetickým činidlom je s výhodou alfa glukozidázový inhibítor. Vhodné antidiabetické činidlá sú opísané v svetových patentových spisoch číslo WO 98/57649, WO 98/57634, WO 98/57635, WO 98/57636, WO 99/03477 a WO 99/03476, na ktoré sa tu poukazuje.

Pri hore uvedenom ošetrovaní sa nezistili v prípade zlúčenín podľa vynálezu žiadne škodlivé toxikologické javy.

Vynález bližšie objasňujú, nijak však neobmedzujú, nasledujúce príklady praktického uskutočnenia a pripojené výkresy. Percentá sú hmotnostné, pokiaľ to nie je uvedené inak.

#### Zoznam obrázkov na výkresoch

Na obr. 1 je infračervené spektrum sodnej soli.

Na ose x je vlnová dĺžka, na ose y % priestupu.

Na obr. 2 je Ramanove spektrum sodnej soli.

Na ose x je Ramanov posun, na ose y Ramanova intenzita.

Na obr. 3 je obrazec röntgenovej práškovej difrakcie sodnej soli.

Na ose x je 2-téta stupnica, na ose y Sqr (počty).

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1

Sodná soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]-tiazolidín-2,4-diónu

Roztok hydroxidu sodného (0,40 g) vo vode (5 ml) sa pridá do miešaného roztoku 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (3,0 g) v tetrahydrofuráne (30 ml) pri teplote 50°C. Roztok sa ochladí za miešania na teplotu 21°C počas približne jednej hodiny, pred odparením rozpúšťadla pri zníženom tlaku za získania 3,2 g sodnej soli 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu vo forme kryštalickej pevnej látky.

#### Príklad 2

Sodná soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]-tiazolidín-2,4-diónu

Miešaná suspenzia 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (3,0 g) v propan-2-ole (30 ml) sa zahreje na teplotu 60°C pred pridaním roztoku hydroxidu sodného (0,40 g) vo vode (5 ml). Miešaná zmes sa zahreje na teplotu spätného toku za získania číreho roztoku, ktorý sa ochladí na 21°C počas približne jednej hodiny. Pevná látka sa odfiltruje, premyje sa propan-2-olom (10 ml) a suší sa pri teplote 50°C vo vákuu počas dvoch hodín, čím sa získa 2,09 g 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu vo forme bielej kryštalickej pevnej látky.

Zistené % : C 56,82, H 4,73, N 10,95

Vyrátané % : C 56,97, H 4,78, N 11,08,

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): konzistentné so sodnou soľou 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu

### Príklad 3

Sodná soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]-tiazolidín-2,4-diónu

Roztok hydroxidu sodného (3,36 g) vo vode (10 ml) sa pridá do miešanej suspenzie N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]-benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (25,0 g) v propan-2-ole (250 ml) pri teplote spätného toku. Miešaná zmes sa udržiava na teplote spätného toku počas 15 minút a potom sa počas približne jednej hodiny ochladí na teplotu 21°C. Biela pevná látka sa odfiltruje, premyje sa propan-2-olom (10 ml) a suší sa v prítomnosti oxidu fosforečného 16 hodín vo vákuu za získania 24,83 g sodnej soli 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu vo forme bielej kryštalickej pevnej látky.

Charakteristické hodnoty produktu podľa príkladu 2

Infračervené absorpčné spektrum disperzie produktu v minerálnom oleji sa získa pri použití spektrometru Nicolet 710FT-IR pri rozlíšení 20/mm (Obr. 1). Tieto hodnoty sa digitalizujú v intervaloch po 10/mm. Pásky sa pozorujú pri 1664, 1595, 1566, 1547, 1504, 1462, 1423, 1325, 1271, 1238, 1198, 1179, 1152, 1059, 1008, 977, 928, 816, 784, 765, 741, 729, 721, 556, 520 cm<sup>-1</sup>.

Infračervené spektrum pevného produktu sa zaznamená pri použití spektrometru Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR opatreného príslušenstvom ATR. Pásky sa pozorujú pri 3059, 3032, 3010, 2940, 2872, 1663, 1593, 1560, 1546, 1502, 1463, 1422, 1369, 1323, 1270, 1227, 1198, 1179, 1152, 1112, 1059, 1008,

977, 958, 926, 889, 837, 816, 783, 764, 741, 729, 720, 691, 681  $\text{cm}^{-1}$ .

Ramanove spektrum (obr. 2) sa zaznamená pri vzorke v skúmavke NMR pri použití spektrometru Nicolet 960 E.S.P FT-Raman pri rozlíšení 40/mm s excitáciou z laseru Nd: V04 (1064 nm) s výkonom 400 mW. Pásky sa pozorujú pri 3060, 3011, 2942, 2914, 2872, 1686, 1674, 1608, 1595, 1583, 1558, 1464, 1450, 1433, 1425, 1413, 1387, 1317, 1276, 1232, 1210, 1180, 1097, 1054, 1009, 979, 924, 890, 848, 831, 785, 749, 682, 642, 625, 521, 484, 403, 338  $\text{cm}^{-1}$ .

Obrazec röntgenového práškového difraktometru produktu (obr. 3) je zaznamenaný za nasledujúcich akvizíčných podmienok: Medená anóda, napätie generátoru 40 kV, prúd generátoru 40 mA, východiskový uhol  $2,0^\circ 2\theta$ , konečný uhol  $35,0^\circ 2\theta$ , krok  $0,02^\circ 2\theta$ , trvanie kroku 2,5 sekundy. Charakteristické uhly XRPD a relatívne intenzity sú uvedené v tabuľke I.

Tabuľka I

Uhol	Rel. intenzita
2-Téta°	%
3,3	50,7
6,6	22,8
9,9	100
12,2	0,6
15,3	4,5
16,5	22,9
16,9	11,8
17,3	8,1
18,4	16,9
18,8	9,3
19,9	67,5
20,4	4,7

20,9	5,7
21,0	5,9
22,0	2,2
23,0	37,6
24,1	5,7
25,1	6,4
25,7	22,2
26,5	3,9
27,4	6,6
28,5	5,5
29,4	4,2
30,0	18,6
30,7	13,6
31,4	7
31,6	5,6
33,0	33,9
34,3	6,9

Spektrum NMR produktu v pevnom stave (obr. 4) je zaznamenané prístrojom Bruker AMX360 pracujúcom pri frekvencii 90,55 MHz. Pevná látka sa umiestni do 4 mm oxidu zirkoničitého MAS rotoru opatreného krytom Kel-F a rotor je spustený pri približne 10 kHz. Spektrum<sup>13</sup>C MAS sa získa prepolovaním z Hartmann-Hahn vhodných protónov (CP kontaktný čas 3 ms, opakovací čas 15 s) a protóny sa odpojujú počas akvizície pomocou dvojpulznej fázovo modulovanej (TPPM) kompozitovej sekvencie. Chemické posuny sa externe premietajú do karboxylátového signálu glycínu pri 176,4 ppm voči TMS a pozorujú sa pri 37,2 41,4, 51,1, 62,7, 68,9, 102,9, 109,8, 12,1, 119,2 130,7, 132,1, 132,9, 138,5, 148,9, 159,5 191,6, 197,7 ppm.

#### Vlastnosti Sodnej Soli

Teplota topenia Sodnej Soli zaznamenaná pre produkt podľa príkladu 3&14D

Teplota topenia Sodnej Soli sa stanoví spôsobom opísaným v U.S. Pharmacopoeia, USP 23, 1995, <741> "melting range or temperature, Procedure Class Ia" pomocou taviaceho prístroja Buchi 545. Skúšaná vzorka mení farbu pri teplote nad 200°C. Hnedá pevná látka sa vytvorí pri teplote 230°C. Teplota topenia hnedej pevnej látky je 246°C.

$T_{\text{onset}}$  Sodné Soli

Teplota  $T_{\text{onset}}$  drogy sa stanoví diferenčnou snímacou kalorimetriou pri použití prístroja Perkin-Elmer DSC7.

$T_{\text{onset}}$  (10°C/min, uzatvorená miska): 249°C.

#### Priemyselná využiteľnosť

Sodná soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]-benzyl]tiazolidín-2,4-diónu a jej farmaceuticky prijateľný solvát sú pre svoju nehygroscopicnosť alebo nepatrnú hygroscopicnosť vhodné na prevádzkovú výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie diabetes mellitus a jeho komplikácií. Ekonomicky je možné ich prevádzkovo vyrábať za dosahování re-produkovateľných výsledkov.

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Sodná soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát, ktoré sú nehygroskopické alebo nepatrne hygroskopické.

2. Sodná soľ podľa nároku 1 majúca

- (i) infračervené spektrum v podstate podľa obr. 1,
- (ii) Ramanove spektrum v podstate podľa obr. 2,
- (iii) obrazec röntgenovej práškovej difrakcie (XRPD) v podstate podľa tabuľky I alebo obr. 3,
- (iv) v pevnom stave spektrum  $^{13}\text{C}$  NMR v podstate podľa obr. 4,
- (v) teplotu topenia v rozmedzí 245 až 250°C.

3. Sodná soľ podľa nároku 1 alebo 2 vo forme pevnej dávky.

4. Sodná soľ podľa nároku 1 až 3 vo forme mletej hmoty.

5. Farmaceutický prostriedok obsahujúci sodnú soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu označovanú ako Sodná Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje Sodnú Soľ v množstve poskytujúcom až 12 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu a farmaceuticky prijateľný nosič.

6. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje Sodnú Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ v množstve poskytujúcom 1, 2, 4, 8 alebo 12 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu.

7. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje Sodnú Soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát v množstve poskytujúcom 2 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu.

8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, v y z n a -  
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje Sodnú Soľ alebo jej far-  
maceuticky prijateľný solvát v množstve poskytujúcom 4 mg  
5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-  
-2,4-diónu.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, v y z n a -  
č u j ú c i s a t ý m, že poskytuje 8 mg 5-[4-[2-(N-metyl-  
-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu.

10. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a  
t ý m, že obsahuje sodnú soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)-  
amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jej farmaceu-  
ticky prijateľný solvát v množstve poskytujúcom až 12 mg 5-  
-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-  
2,4-diónu v kombinácii s aspoň jedným ďalším antidiabetickým  
čínidlom a prípadne farmaceuticky prijateľný nosič.

11. Spôsob ošetrovania a/alebo profylaxie diabetes melli-  
tus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a určitých jeho  
komplikácií u ľudí alebo iných cicavcov, v y z n a č u j ú c i  
s a t ý m, že sa ľuďom alebo iným cicavcom, ktorí to potre-  
bujú, podáva účinné netoxické množstvo sodnej soli 5-[4-[2-  
-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu  
alebo jej farmaceuticky prijateľného solvátu poskytujúcich až  
12 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazol-  
lidín-2,4-diónu.

12. Spôsob ošetrovania a/alebo profylaxie diabetes melli-  
tus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a určitých jeho  
komplikácií u ľudí alebo iných cicavcov, v y z n a č u j ú c i  
s a t ý m, že sa ľuďom alebo iným cicavcom, ktorí to potrebujú,  
podáva účinné netoxické množstvo sodnej soli 5-[4-[2-(N-metyl-  
-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jej  
farmaceuticky prijateľného solvátu v kombinácii s aspoň jedným  
ďalším antidiabetickým čínidlom.

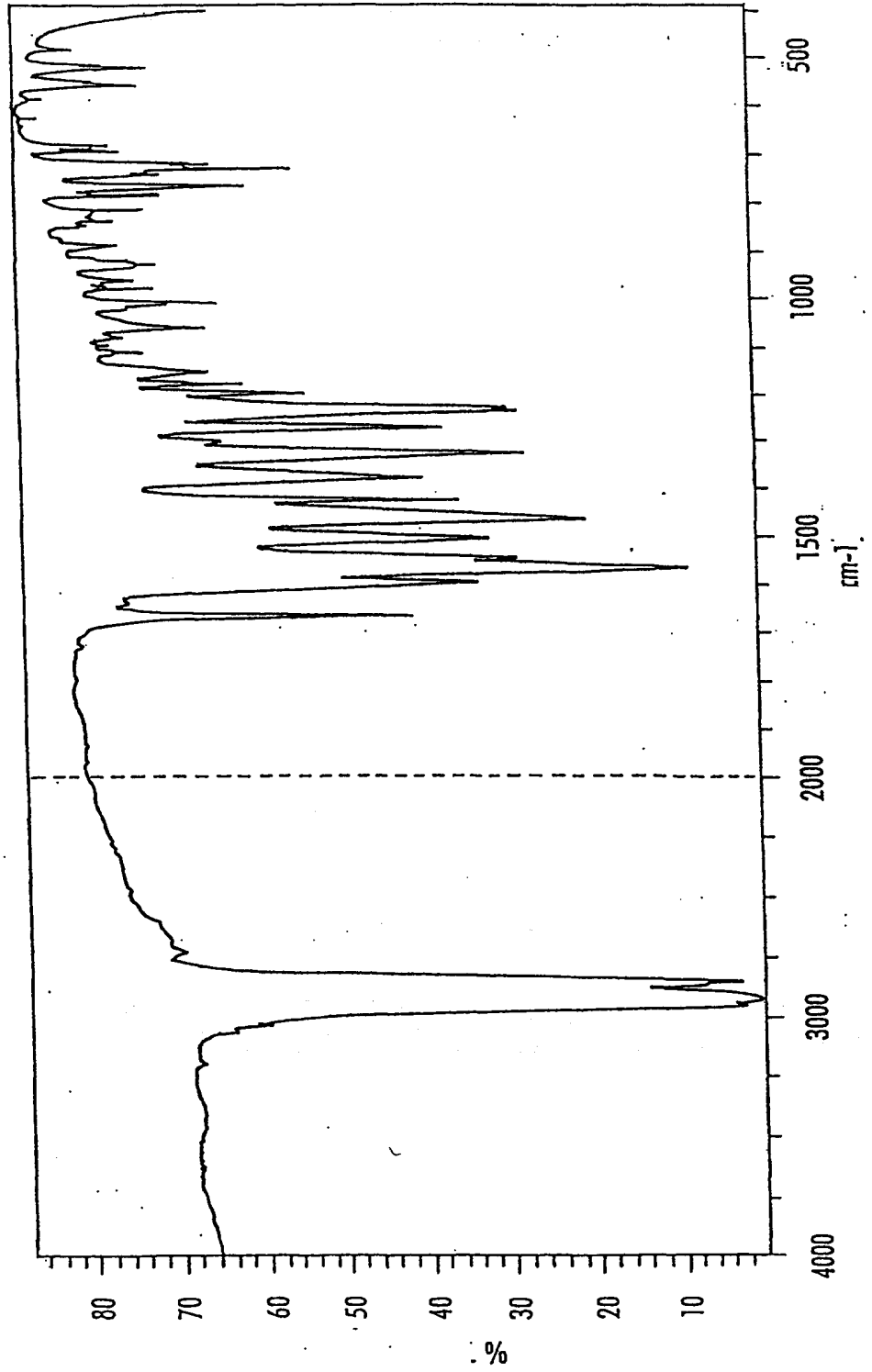
13. Sodná soľ 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]-benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát na použitie ako terapeuticky účinnej látky poskytujúcej až 12 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]-tiazolidín-2,4-diónu.

14. Použitie sodnej soli 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jej solvátu na výrobu liečiv na ošetrovanie a/alebo na profylaxiu diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a určitých jeho komplikácií poskytujúcich až 12 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu.

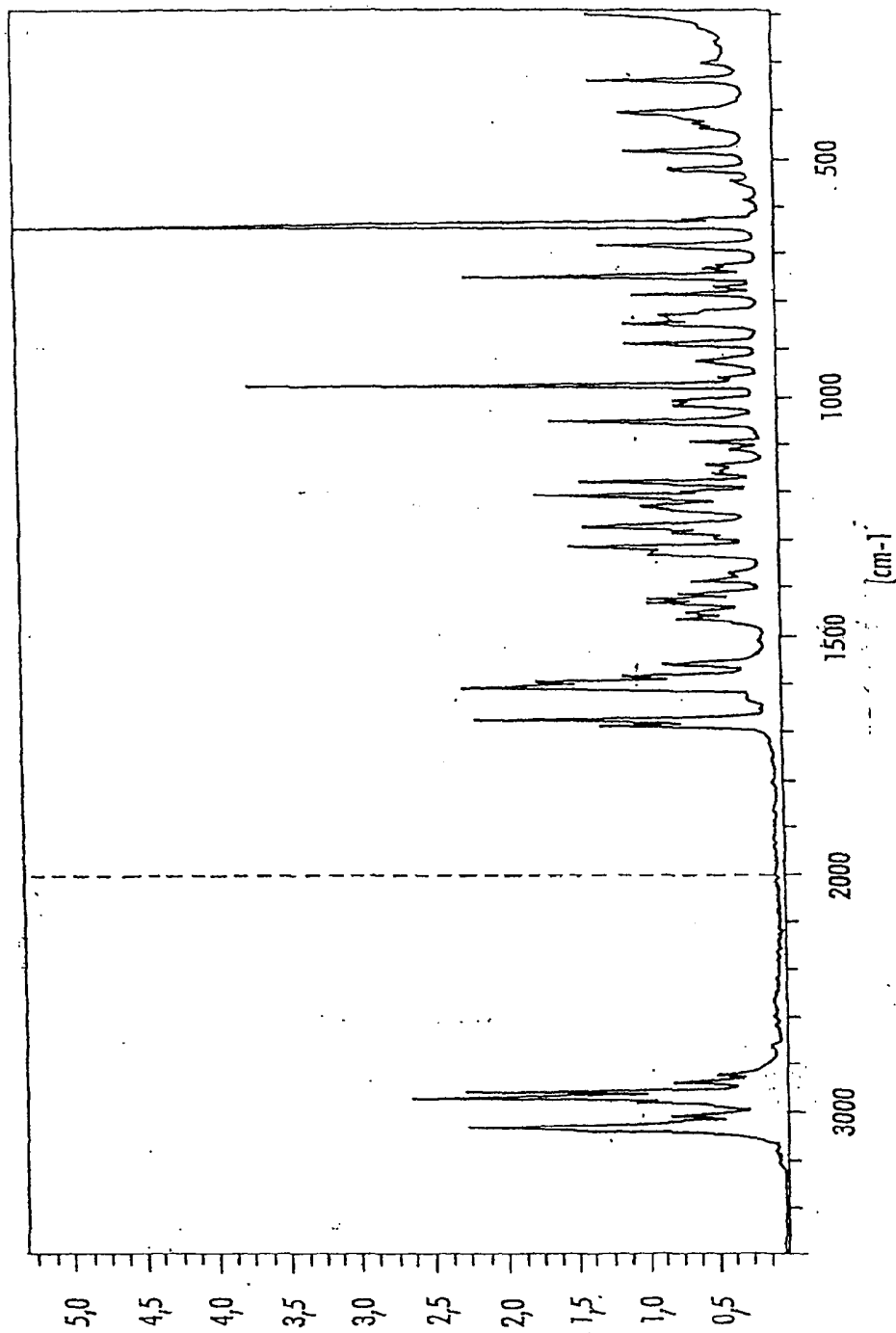
01-617-03-če

1/4

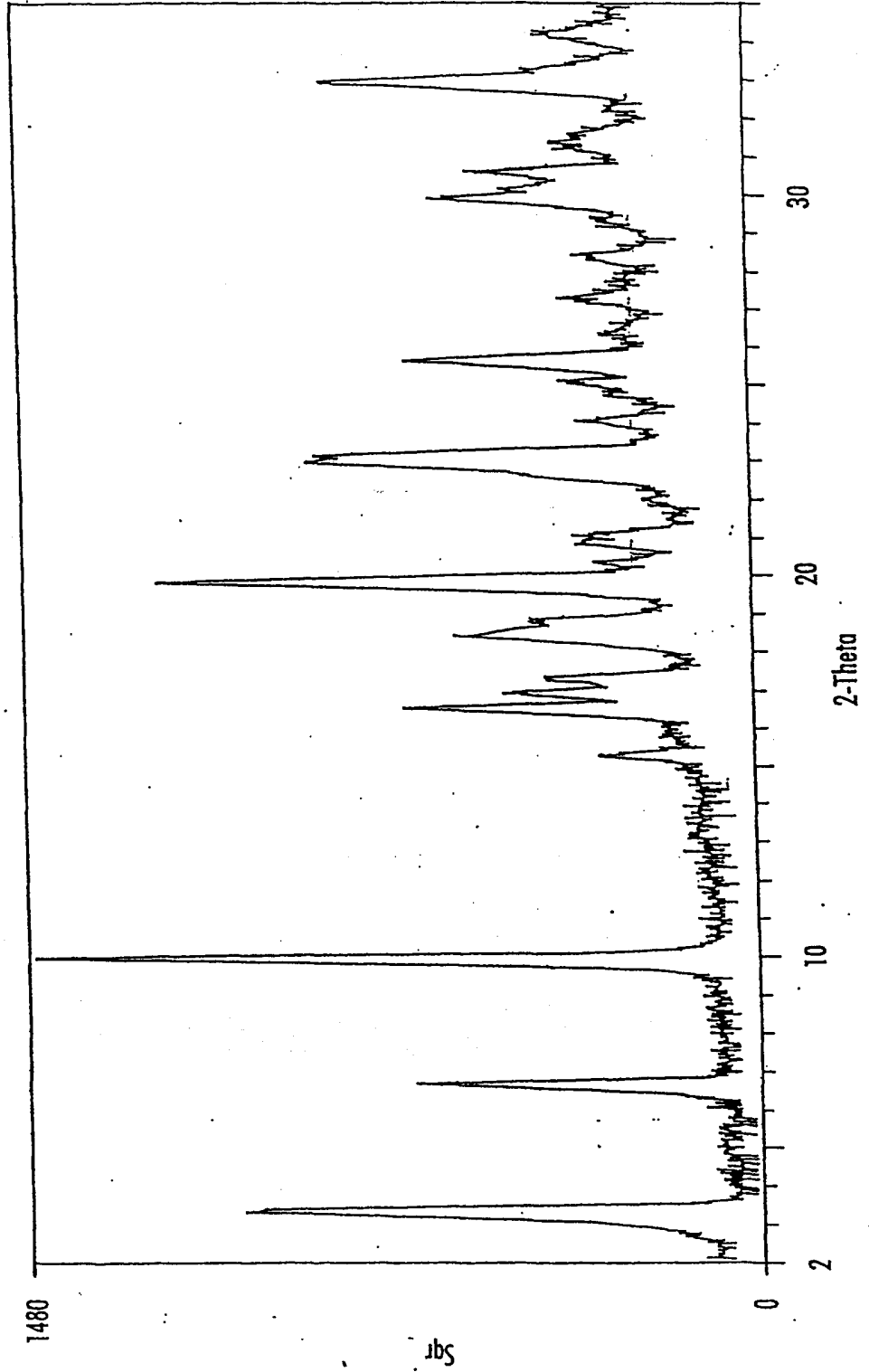
OBR. 1



OBR. 2



OBR. 3



OBR. 4

