PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.09.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.09.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0023971**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 3/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2001/004334**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/026735**

(21) Číslo dokumentu:
2003-850
(13) Druh dokumentu: **A3**
(51) Int. Cl.[7]:
C07D 417/12
A61K 31/4427
A61K 31/427
A61P 3/10

(71) Přihlašovatel:
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., Brentford, GB

(72) Původce:
Craig Andrew Simon, Tonbridge, GB
Millan Michael, Tonbridge, GB

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Sodná sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridil)amino)-ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu a farmaceutický prostředek, který ji obsahuje

(57) Anotace:
Sodná sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dionu a její farmaceuticky přijatelný solvát jsou pro svoji nehygroskopicitu nebo nepatrnou hygroskopicitu vhodné pro provozní výrobu farmaceutických prostředků, zvláště pro ošetřování diabetu mellitus a jeho komplikací.

CZ 2003 - 850 A3

02.01.04

PV 2003-850

01-616-03-Če

Sodná sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dionu a farmaceutický prostředek, který ji obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká nových léčiv, způsobu jejich přípravy a jejich použití v medicině.

Dosavadní stav techniky

Evropský patentový spis číslo EP 0 306228 se týká některých derivátů thiazolidindionu, které mají hypoglykemické a hypolipidemické účinky. Například sloučeninou 30 podle evropského patentového spisu číslo EP 0 306228 je 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (dále zde označovaný jako "sloučenina vzorce I".

Světový patentový spis číslo WO 94/05659 uvádí některé soli sloučenin podle evropského patentového spisu číslo EP 0 306228. Výhodnou sloučeninou podle světového patentového spisu číslo WO 94/05659 je sůl kyseliny maleinové.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je sodná sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2--pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo její farmaceuticky přijatelný solvát, které jsou nehygroskopické nebo jen nepatrně hygroskopické.

Nyní se totiž zjistilo, že sloučenina (I) tvoří novou sodnou sůl dále označovanou jako "Sodná Sůl".

Nová Sodná Sůl je stabilní krystalický materiál s vysokou teplotou tání, vhodný pro provozní výrobu a pro manipulaci. Sodná Sůl se proto obzvláště dobře hodí pro farmaceutické zpracovaní ve velkém měřítku a zejména pro výrobní procesy, které vyžadují ohřev nebo produkují teplo, jako je například mletí, sušení ve fluidizované vrstvě, sušení rozprašováním, zpracování tavením za tepla a sterilizací v autoklávech. Novou sůl je možno připravovat účinnými a ekonomickými způsoby s reperodukovatelnými výsledky zvláště vhodnými pro přípravu ve velkém měřítku. Kromě toho je nová Sodná sůl nehydroskopická a vykazuje dobrou stálost v pevném stavu, zvláště za vlhka.

Nová Sodná Sůl má také užitečné farmaceutické vlastnosti a obzvláště se hodí k ošetřování a/nebo k profylaxi diabetu mellitus, stavů souvisejících s diabetem mellitus a některých komplikací diabetu melitus.

Vynález se tedy týká sodné soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu, zvláště nehygroskopické soli nebo jejího solvátu.

S výhodou má Sodná Sůl infračervené spektrum v podstatě podle obr. 1.

S výhodou má Sodná Sůl Ramanovo spektrum v podstatě podle obr. 2.

S výhodou má Sodná Sůl obrazec rentgenové práškové difrakce (XRPD) v podstatě podle tabulky I nebo obr. 3.

S výhodou má Sodná Sůl v pevném stavu spektrum ^{13}C NMR v podstatě podle obr.4.

S výhodou se vynález týká sodné soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jejího solvátu, majících

(i) infračervené spektrum v podstatě podle obr. 1,
(ii) Ramanovo spektrum v podstatě podle obr. 2,
(iii) obrazec rentgenové práškové difrakce (XRPD) v podstatě podle tabulky I nebo obr. 3 a
(iv) v pevném stavu spektrum ^{13}C NMR v podstatě podle obr. 4,

Sodná Sůl má vhodně teplotu tání v rozmezí 245 až 250 °C, například v rozmezí 246 až 249 °C, zvláště v rozmezí 246 až 249 °C.

Vynález zahrnuje Sodnou Sůl nebo její solvát, izolované v čisté formě nebo ve směsi s jinými materiály. V jednom provedení se vynález týká Sodné Soli nebo jejího solvátu v izolované formě.

Vynález se také týká Sodné Soli nebo jejího solvátu ve čištěné formě.

Vynález se dále také týká Sodné Soli nebo jejího solvátu v krystalické formě.

Vynález se dále také týká Sodné Soli nebo jejího solvátu v pevné farmaceuticky přijatelné formě, jako je pevná dávkovací forma zvláště upravená pro orální podání.

Vynález se dále také týká Sodné Soli nebo jejího solvátu ve farmaceuticky přijatelné formě, zvláště ve formě hmoty, která je obzvláště vhodná pro farmaceutické zpracovaní a zejména pro výrobní procesy, které vyžadují ohřev nebo produkují teplo, jako je například mletí, sušení za horka zvláště ve fluidizované vrstvě, sušení rozprašováním, zpracování tavením za tepla a sterilizací za tepla například v autoklávech.

Vynález se dále také týká Sodné Soli nebo jejího solvátu ve farmaceuticky přijatelné formě, zvláště ve formě hmoty,

a zvláště ve forměhmoty, která se má zpracovávat ve výrobních procesech, které vyžadují ohřev nebo produkují teplo, jako je například mletí, sušení za horka zvláště ve fluidizované vrstvě, sušení rozprašováním, zpracování tavením za tepla a sterilizací za tepla například v autoklávech.

Jak shora uvedeno, je Sodná Sůl podle vynálezu nehygroskopická. Vynález se také týká nehygroskopických nebo jen nepatrně hygroskopických farmaceuticky přijatelných solvátů, včetně hydrátů Sodné Soli.

Způsob přípravy Sodné Soli nebo jejího solvátu spočívá podle vynálezu v tom, že se 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina vzorce I) nebo její sůl s výhodou dispergovaná nebo rozpuštěná ve vhodném rozpouštědle, se nechá reagovat se zdrojem sodného iontu a pak se popřípadě připraví solvát získané Sodné Soli a Sodná Sůl nebo její solvát se izolují.

Výhodným reakčním rozpouštědlem je alkanol například propan-2-ol; nebo ether například tetrahydrofuran; uhlovodík například toluen; keton například aceton; ester například ethylacetát; nitril například acetonitril; halogenovaný uhlovodík například dichlormethan; nebo voda; nebo směsi těchto rozpouštědel.

Vhodným zdrojem sodíkového iontu je hydroxid sodný. Hydroxid sodný se přidává s výhodou jako pevná látka nebo roztok, například ve vodě nebo v nižším alkoholu, jako je methanol, ethanol, nebo propan-2-ol, nebo ve směsi rozpouštědel.

Koncentrace sloučeniny vzorce I je s výhodou v rozmezí 2 až 25 % (hmotnost/objem), výhodněji v rozmezí 5 až 20 %. Koncentrace roztoků hydroxidu sodného je s výhodou v rozmezí 2 až 111 % (hmotnost/objem).

Reakce se provádí zpravidla při teplotě okolí nebo při zvýšené teplotě, například při teplotě v rozmezí 50 až 60 °C, při zpětného toku rozpouštědla, ačkoli lze použít jakékoli vhodné teploty, která poskytne žádaný produkt.

Solváty, jako hydráty Sodné Soli se připravují o sobě známými způsoby.

Žádaná sloučenina se obecně získá krystalizací ze vhodného rozpouštědla, vhodně z reakčního rozpouštědla, obvykle spojenou s ochlazováním. Například se může nechat Sodná Sůl krystalovat z alkoholu, jako je propan-2-ol; z etheru, jako je tetrahydrofuran; z vody; nebo ze směsi těchto rozpouštědel. Zlepšeného výtěžku soli lze dosáhnout odpařením části nebo veškerého rozpouštědla nebo krystalizací za zvýšené teploty, následované řízeným chladnutím, popřípadě ve stupních. Pečlivé sledování teploty vylučování a očkování je možno použít ke zlepšení reprodukovatelnosti formy produktu.

Krystalizace může být vyvolána očkováním krystaly Draselné Soli nebo jejího solvátu, není to však nezbytné.

Sloučenina vzorce I se připravuje o sobě známými způsoby popsanými v literatuře (například evropský patentový spis číslo EP 0 306228 a světový patentový spis číslo WO 94/05659), na které se zde poukazuje.

Výrazem "T_{onset}" se míní hodnota obecně stanovená diferenční snímací kalorimetrií a má význam obecně v oboru používaný, jak například vysvětluje Ford a Timmins ("Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", 1989) jako "teplota odpovídající průsečíku pretransitní základní čáry s extrapolovanou vůdčí mezí přeměny".

Výrazem "profylaxe stavu souvisejícího s diabetem mellitus" se zde vždy míní léčbu stavů, jako je insulinová resistence, zhoršená snášenlivost glukózy, hyperinzulinemie a těhotenský diabet.

Výrazu "hygroskopicita" se používá podle známých kriterií, která popsal J.C. Callahan a kol. (Drug Development and Industrial Pharmacy 8(3), str. 355 až 369, 1982), který klasifikuje hygroskopicitu podle procenta zvýšení hmotnosti testované sloučeniny za řízených podmínek teploty a vlhkosti (25 °C a 75% relativní vlhkost) až do dosažení přibližně konstatní hmotnosti. Používá se této klasifikace:

Hmotnostní přírustek (%)	Klasifikace
méně než 2 %	nehygroskopická
2 až 10 %	nepatrně hygroskopická
10 až 20 %	mírně hygroskopická
více než 20 %	velmi hygroskopická

Pro vyloučení jakýchkoliv pochybností zde používané výrazy "nehygroskopická", "nepatrně hygroskopická", "mírně hygroskopická" a "velmi hygroskopická" mají význam podle uvedené stupnice.

Výrazem "nepatrně hygroskopická" se zvláště míní sloučenina, která za shora uvedených kriterií vykazuje hmotnostní přírustek 2 až 9 %, 2 až 8 %, 2 až 7 %, 2 až 6 %, 2 až 5 %, 2 až 4 % a 2 až 3 %.

Zde použité označení " farmaceuticky přijatelný" zahrnuje sloučeniny, prostředky a přísady pro použití v humánní a ve veterinární medicině, například "farmaceuticky přijatelná sůl" zahrnuje veterinárně přijatelnou sůl.

Diabetem mellitus se míní diabetes mellitus typu II.

Stavy související s diabetem zahrnují hyperglykemii, inzulinovovou resistenci a obezitu. Dále patří ke stavům souvisejícím s diabetem hypertense, kardiovaskulární onemocnění, zvláště ateroskleróza, některé zažívací poruchy a zvláště regulace chuti a příjmu potravy u jedinců trpících poruchou spojenou s podvýživou, jako je anorexia nervosa a poruchami souvisejícími s přejídáním, jako je obezita a anorexia bulimia. K průvodním stavům souvisejícím s diabetem patří polycystický ovariální syndrom a steroidy vyvolaná inzulinová resistence.

Ke zde zahrnutým komplikacím stavů spojených s diabetem mellitus patří onemocnění ledvin, zvláště onemocnění ledvin související s vývojem diabetu typu II, jako jsou diabetická nefropatie, glomerulonefritida, glomelurální skleróza, nefrotický syndrom, hypertensivní nefroskleróza a konečné stadium ledvinové nemoci.

Jak je uvedeno shora, mají sloučeniny podle vynálezu užitečné terapeutické vlastnosti. Vynález se proto týká Sodné Soli nebo jejího solvátu k použití jako účinné terapeutické látky.

Zvláště se vynález týká Sodné Soli nebo jejího solvátu k použití k léčení a/nebo k profylaxi diabetu mellitus, stavů souvisejících s diabetem mellitus a určitých komplikací.

Sodnou Sůl nebo její solvát je možno podávat jako takové, nebo s výhodou jako farmaceutický prostředek obsahující také farmaceuticky přijatelný nosič. Vhodné způsoby formulace Sodné Soli nebo jejího solvátu jsou obecně popsány pro sloučeninu vzorce I ve shora uvedených publikacích.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku obsahujícího Sodnou Sůl nebo její solvát a příslušný farmaceuticky přijatelný nosič.

Sodná Sůl nebo její solvát se zpravidla podávají v jednotkových dávkovacích formách.

Účinná látka se může podávat jakoukoli vhodnou cestou, avšak obvykle se podává orální nebo parenterální cestou. K takovému podání se sloučeniny používá ve formě farmaceutického prostředku spolu s farmaceutickým nosičem, ředidlem a/nebo excipientem, přičemž přesná forma přirozeně závisí na způsobu podání.

Prostředky se připravují mísením a jsou vhodně se upravují pro orální, parenterální nebo topické podávání a mohou být ve formě tablet, kapslí, nebo kapalných prostředků, prášků, granulí, pastilek, rekonstitutovatelných prášků, injektovatelných nebo infuzních roztoků nebo suspenzí, čípků a transdermálních prostředků. Přednost se dává orálnímu podávání, zvláště tvarovaným orálním prostředkům, jelikož se lépe hodí pro obecné použití.

Tablety a kapsle pro orální podávání jsou obvykle v jednotkových dávkách a obsahují vhodné excipienty jako plnidla, ředidla, tabletovací činidla, mazadla, desintegrátory, barviva, ochucovače a smáčedla. Tablety mohou být povlečeny způsoby v oboru dobře známými.

Vhodnými plnidly jsou celulóza, mannit, laktóza a ostatní podobná činidla. Vhodnými desintegranty jsou škrob polyvinylpyrrolidon a deriváty škrobu jako je natriumglykolát škrobu. Vhodným mazadlem je například stearát hořečnatý. Vhodným farmaceuticky přijatelným smáčedlem je natriumlaurylsulfát.

Pevné orální prostředky se mohou připravovat obvyklými způsoby například mísením, plněním a tabletováním. K rovnoměrnému rozdělení účinné látky v prostředcích obsahujících velká množství plnidel se může použít opakovaného mísení. Takové operace jsou ovšem v oboru dobře známy.

Orální kapalné prostředky mohou být ve formě vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixirů nebo mohou být v podobě suchého produktu pro rekonstituci s vodou nebo s jiným vhodným nosičem před použitím. Takové kapalné prostředky mohou obsahovat obvyklé přísady jako jsou suspenzační činidla, například sorbit, sirup, methylcelulóza, želatina, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gel stearátu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky, emulgační činidla, například lecitin, sorbitanmonooleát, nebo akácie; nevodná pojidla (která mohou zahrnovat jedlé oleje), například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejové estery jako estery glycerinu, propylenglykol, nebo ethylakohol; konzervační činidla, například methyl-p-hydroxybenzoát nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselinu sorbovou a popřípadě běžná ochucovací a barvicí činidla.

Pro parenterální podání se připravují tekuté jednotkové dávky obsahující sloučeninu podle vynálezu a sterilní pojidlo. Sloučenina může být v závislosti na pojidle a koncentraci buď suspendovaná nebo rozpuštěná. Parenterální roztoky se normálně připravují rozpuštěním účinné látky v pojidle nebo filtrační sterilací před plněním do vhodných lékovek nebo ampulek a utěsněním. S výhodou se také v pojidle rozpouštějí adjuvanty, jako například lokální anestetika, konzervační a pufrovací činidla. Ke zlepšení stálosti může být prostředek po naplnění do lékovky zmrazen, přičemž se voda odstraní ve vakuu.

Parenterální suspenze se připravují v podstatě stejným způsobem s tou výjimkou, že se účinná látka suspenduje v pojidle místo rozpuštění a sterilizuje se vystavením působení ethylenoxidu před suspendováním ve sterilním pojidle. S výhodou se do prostředku přidává povrchově aktivní činidlo nebo smáčedlo k usnadnění rovnoměrného rozdělení účinné látky.

Jako obvykle jsou prostředky doplněny psaným nebo tištěným

02.01.04

návodem pro použití v příslušné léčbě.

Vynález se týká dále způsobu ošetřování a/nebo profylaxe diabetu mellitus, stavů souvisejících s diabetem mellitus a s některými komplikacemi u lidí i u jiných savců, který spočívá v podávání účinného, netoxického množství Sodné Soli nebo jejího solvátu lidem nebo jiným savcům v případě potřeby.

Účinná látka se s výhodou může podávat jako shora definovaný farmaceutický prostředek, který vynález zvláště zahrnuje.

Vynález se dále týká použití Sodné Soli nebo jejího solvátu k výrobě léčiv k ošetřování a/nebo k profylaxi diabetu mellitus, stavů souvisejících s diabetem mellitus a některých komplikací.

Při ošetřování a/nebo profylaxi diabetu mellitus, stavů souvisejících s diabetem mellitus a některých jeho komplikací se může Sodná Sůl nebo její solvát brát v množství k poskytnutí sloučeniny vzorce I ve vhodných dávkách, jak jsou popsány literatuře (například evropský patentový spis číslo EP 0 306228, světový patentový spis číslo WO 94/05659 nebo WO 98/55122).

Jednotkové dávkovací prostředky podle vynálezu obsahují Sodnou Sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát v množství poskytujícím až 12 mg, včetně 1 až 12 mg například 2 až 12 mg sloučeniny vzorce I, obzvláště 2 až 4 mg, 4 až 8 mg, nebo 8 až 12 mg sloučeniny vzorce I, například 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 mg sloučeniny vzorce I. Zvláště se vynález týká farmaceutického prostředku obsahujícího Sodnou Sůl nebo její solvát a farmaceuticky přijatelný nosič, přičemž Sodná sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát je obsažen v množství poskytujícím 1, 2, 4 až 8, nebo 8 až 12 mg sloučeniny vzorce I; například 1 mg sloučeniny vzorce I; 2 mg slou-

čeniny vzorce I; 4 mg sloučeniny vzorce I; 8 mg sloučeniny vzorce I; nebo 12 mg sloučeniny vzorce I.

Vynález se týká také farmaceutického prostředku obsahujícího Sodnou Sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát v kombinaci s jedním nebo s několika jinými antidiabetickými činidly a popřípadě farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález se týká také způsobu ošetřování a/nebo profylaxe diabetu mellitus, stavů souvisejících s diabetem mellitus a některých jeho komplikací lidí nebo jiných savců, který spočívá v podávání účinného netoxického množství Sodné Soli nebo jejího farmaceuticky přijatelného solvátu v kombinaci s jedním nebo s několika jinými antidiabetickými činidly.

Vynález se týká dále použití účinného množství Sodné Soli nebo jejího farmaceuticky přijatelného solvátu v kombinaci s jedním nebo s několika jinými antidiabetickými činidly pro výrobu léků k léčení a/nebo k profylaxi diabetu mellitus, stavů souvisejících s diabetem mellitus a jeho některých komplikací.

V uvedených způsobech léčení zahrnuje podávání Sodné Soli nebo jejího farmaceuticky přijatelného solvátu a jiných antidiabetických činidel společné podávání nebo následné podávání účinných látek.

Vhodně jsou v uvedených prostředcích, včetně jednotkových dávek, nebo při ošetřování Sodná Sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát obsaženy v množství poskytujícím až 12 mg, včetně 1 až 12 mg, například 2 až 12 mg sloučeniny vzorce I, zvláště 2 až 4 mg, 4 až 8 mg, nebo 8 až 12 mg sloučeniny vzorce I, například 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 mg sloučeniny vzorce I nebo 4 až 8 nebo 8 až 12 mg sloučeniny vzorce I. Například jsou ve shora uvedených prostředcích,

02.01.04

včetně jednotkových dávek, nebo při ošetřování Sodná Sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát obsaženy v množství poskytujícím 1 mg sloučeniny vzorce I: Sodná Sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát obsaženy v množství poskytujícím 2 mg sloučeniny vzorce I: Sodná Sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát obsaženy v množství poskytujícím 3 mg sloučeniny vzorce I: Sodná Sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát obsaženy v množství poskytujícím 4 mg sloučeniny vzorce I: nebo Sodná Sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát obsaženy v množství poskytujícím 8 mg sloučeniny vzorce I.

Jiná vhodná antidiabetická činidla se vhodně volí ze souboru zahrnujícího biguanidy, sulfonylmočoviny a alfa glukosidázové inhibitory. Jiným antidiabetickým činidlem je s výhodou biguanid. Dalším jiným antidiabetickým činidlem je s výhodou sulfonylmočovina. Dalším jiným antidiabetickým činidlem je s výhodou alfa glukosidázový inhibitor. Vhodná antidiabetická činidla jsou popsána ve světových patentových spisech číslo WO 98/57649, WO98/57634, WO 98/57635, WO98/57636, WO99/03477 a WO 99/03476, na které se zde poukazuje.

Při shora uvedeném ošetřování se nezjistily v případě sloučemin podle vynálezu žádné škodlivé toxikologické jevy.

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují, následující příklady praktického provedení a připojené výkresy. Procenta jsou míněna hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

Seznam obrázků na výkresech

Na obr. 1 je infračervené spektrum sodné soli.
Na ose x je vlnová délka, na ose y % prostupu.
Na obr. 2 je Ramanovo spektrum sodné soli.
Na ose x je Ramanův posun, na ose y Ramanova intenzita.

Na obr. 3 je obrazec rentgenové práškové difrakce sodné soli.

Na ose x je 2-theta stupnice, na ose y Sqr (počty).

Na obr. 4 je v pevném stavu spektrum ^{13}C NMR sodné soli.

Příklady provedení

Příklad 1

Sodná sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dionu

Roztok hydroxidu sodného (0,40 g) ve vodě (5 ml) se přidá do míchaného roztoku 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (3,0 g) v tetrahydrofuranu (30 ml) při teplotě 50 °C. Roztok se ochladí za míchání na teplotu 21 °C během přibližně jedné hodiny, před odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku za získání 3,2 g sodné soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu ve formě krystalické pevné látky.

Příklad 2

Sodná sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dionu

Míchaná suspenze 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (3,0 g) v propan-2-olu (30 ml) se zahřeje na teplotu 60 °C před přidáním roztoku hydroxidu sodného (0,40 g) ve vodě (5 ml). Míchaná směs se zahřeje na teplotu zpětného toku za získání čirého roztoku, který se ochladí 21 °C během přibližně jedné hodiny. Pevná látka se odfiltruje, promyje se propan-2-olem (10 ml) a suší se při teplotě 50 °C ve vakuu po dobu dvou hodin, čímž se získá 2,09 g 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazoli-

02.01.04

din-2,4-dionu ve formě bílé krystalické pevné látky.
Nalezeno % : C 56,82, H 4,73, N 10,95
Vypočteno % : C 56,97, H 4,78, N 11,08,
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): konsistentní se sodnou solí 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu

Příklad 3

Sodná sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dionu

Roztok hydroxidu sodného (3,36 g) ve vodě (10 ml) se přidá do míchané suspenze N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (25,0 g) v propan-2-olu (250 ml) při teplotě zpětného toku. Míchaná směs se udržuje na teplotě zětného toku po dobu 15 minut načež se v průběhu přibližně jedné hodiny ochladí na teplotu 21 °C. Bílá pevná látka se odfiltruje, promyje se propan-2-olem (10 ml) a suší se v přítomnosti oxidu fosforečného 16 hodin ve vakuu za získání 24,83 g sodné soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu ve formě bílé krystalické pevné látky.

Charakteristické hodnoty produktu podle příkladu 2

Infračervené absorpční spektrum disperze produktu v minerálním oleji se získá za použití spektrometru Nicolet 710FT-IR při rozlišení 20/mm (Obr. 1). Tyto hodnoty se digitalisují v intervalech po 10/mm. Pásy se pozorují při 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^{-1}.

Infračervené spektrum pevného produktu se zaznamená za použití spektrometru Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR opatřené-

02.01.04

ho příslušenstvím ATR. Pásy se pozorují při 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 cm^{-1}.

Ramanovo spektrum (obr. 2) se zaznamená u vzorku ve zkumavce NMR za použití spektrometru Nicolet 960 E.S.P FT-Raman při rozlišení 40/mm s excitací z laseru Nd:V04 (1064 mm) s výkonem 400 mW. Pásy se pozorují při 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 cm^{-1}.

Obrazec rentgenového práškového difraktometru produktu (obr. 3) je zaznamenán za následujících akvizičních podmínek: Měděná anoda, napětí generátoru 40 kV, proud generátoru 40 mA, výchozí úhel 2,0° 2θ, konečný úhel 35,0° 2θ, krok 0,02° 2θ, trvání kroku 2,5 sekundy. Charakteristické úhly XRPD a relativní intensity jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

Úhel	Rel. intensita
2-Theta °	%
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

02.01.04

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 pevném stavu (obr. 4) je zaznamenáno přístrojem Bruker AMX360 pracujícím při frekvenci 90,55 MHz. Pevná látka se umístí do 4 mm oxidu zirkoničitého MAS rotoru opatřeného krytem Kel-F a rotor spuštěn při přibližně 10 kHz. Spektrum ^{13}C MAS se získá přepolováním z Hartmann-Hahn vhodných protonů (CP kontaktní doba 3 ms, opakovací doba 15 s) a protony se odpojují během akvizice pomocí dvoupulsní fázově modulované (TPPM) kompozitové sekvence. Chemické posuny se externě promítají do karboxylátového signálu glycinu při 176,4 ppm vůči TMS a pozorují se při 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 Sodné Soli

Teplota tání Sodné Soli zaznamenaná pro produkt podle příkladu 3

Teplota tání Sodné Soli se stanoví způsobem popsaným v U.S. Pharmacopoeia, USP 23, 1995, <741> "melting range or temperature, Procedure Class Ia" pomocí tavicího přístroje Buchi 545. Zkoušený vzorek mění barvu při teplotě nad 200 °C. Hnědá pevná látka se vytvoří při teplotě 230 °C. Teplota tání hnědé pevné látky je 246 °C.

T_{onset} Sodné Soli

Teplota T_{onset} drogy se stanoví diferenční snímací kalorimetrií za použití přístroje Perkin-Elmer DSC7.
T_{onset} (10 °C/min, uzavřená miska): 249 °C.

Průmyslová využitelnost

Sodná sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dionu a její farmaceuticky přijatelný solvát jsou pro svoji nehygroskopicitu nebo nepatrnou hygroskopicitu vhodné pro provozní výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování diabetu mellitus a jeho komplikací. Ekonomicky je lze provozně vyrábět za dosahování reprodukovatelných výsledků.

02.01.04

PV 2003-850

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sodná sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo její farmaceuticky přijatelný solvát, které jsou nehygroskopické nebo nepatrně hygroskopické.

2. Sodná sůl podle nároku 1 mající
(i) infračervené spektrum v podstatě podle obr. 1,
(ii) Ramanovo spektrum v podstatě podle obr. 2,
(iii) obrazec rentgenové práškové difrakce (XRPD) v podstatě podle tabulky I nebo obr. 3,
(iv) v pevném stavu spektrum ^{13}C NMR v podstatě podle obr. 4,
(v) teplotu tání v rozmezí 245 až 250 °C.

3. Sodná sůl podle nároku 1 nebo 2 ve formě pevné dávky.

4. Sodná sůl podle nároku 1 až 3 ve formě mleté hmoty.

5. Farmaceutický prostředek obsahující sodnou sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu označovanou jako Sodná Sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát podle nároku 1 , v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje Sodnou Sůl v množství poskytujícím až 12 mg 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu a farmaceuticky přijatelný nosič.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje Sodnou Sůl nebo je její farmaceuticky přijatelnou sůl v množství poskytujícím 1, 2, 4 8 nebo 12 mg 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje Sodnou Sůl nebo je její farmaceuticky přijatelný solvát v množství poskytujícím 2 mg

5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje Sodnou Sůl nebo je její farmaceuticky přijatelný solvát v množství poskytujícím 4 mg 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poskytujícím 8 mg 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu.

10. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sodnou sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)-amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jeji farmaceuticky přijatelný solvát v množství poskytujícím až 12 mg 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu v kombinaci s alespoň jedním dalším antidiabetickým činidlem a popřípadě farmaceuticky přijatelný nosič.

11. Způsob ošetřování a nebo profylaxe diabetu mellitus, stavů souvisejících s diabetem mellitus a určitých jeho komplikací u lidí nebo jiných savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se lidem nebo jiným savcům, kteří to potřebují, podává účinné netoxické množství sodné soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jejího farmaceuticky přijatelného solvátu poskytujících až 12 mg 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu.

12. Způsob ošetřování a nebo profylaxe diabetu mellitus, stavů souvisejících s diabetem mellitus a určitých jeho komplikací u lidí nebo jiných savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se lidem nebo jiným savcům, kteří to potřebují, po-

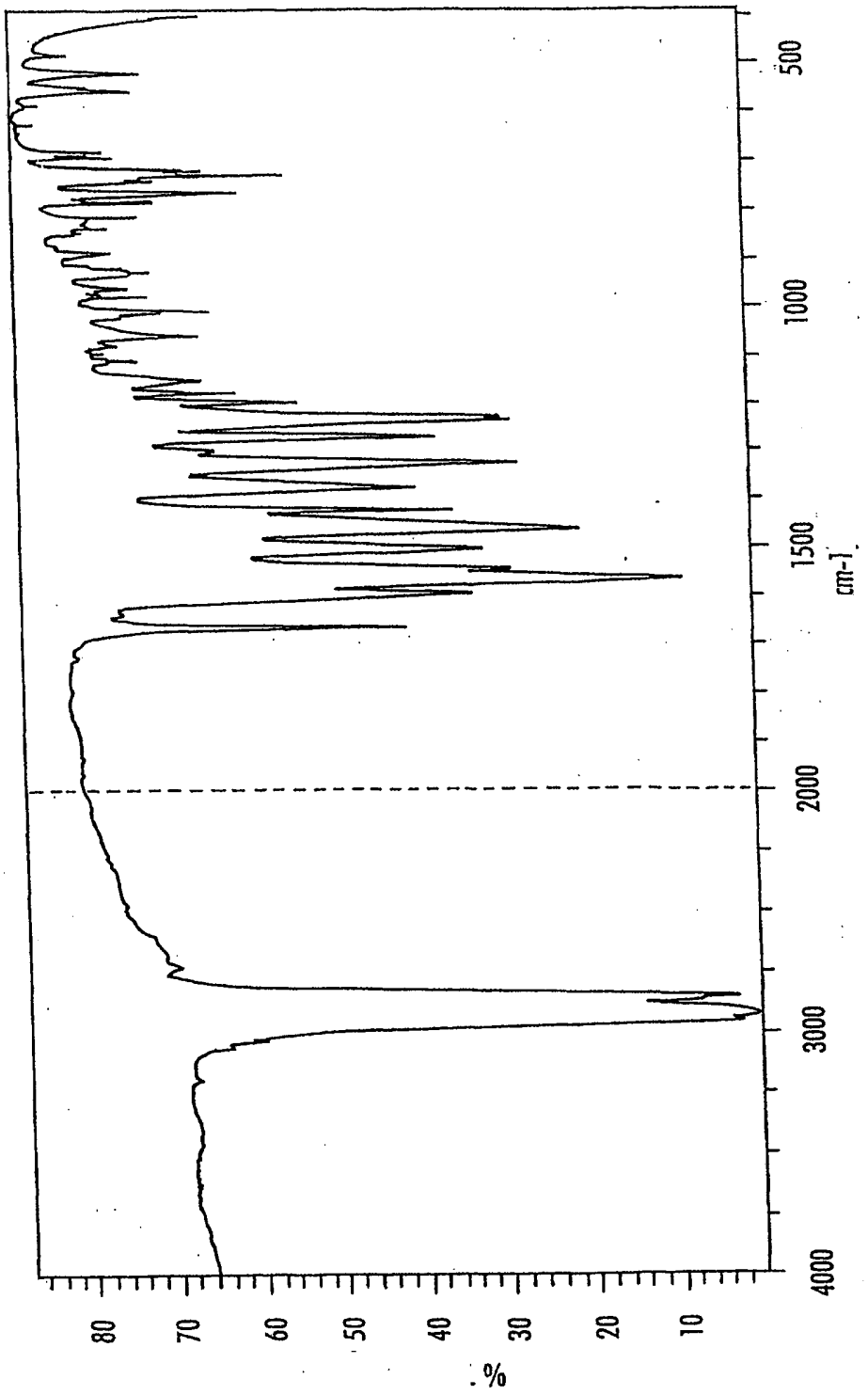
dává účinné netoxické množství sodné soli 5-[4-[2-(N-methyl-N--(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jejího farmaceuticky přijatelného solvátu v kombinaci s alespoň jedním dalším antidiabetickým činidlem.

13. Sodná sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo její farmaceuticky přijatelný solvát pro použití jako terapeuticky účinné látky poskytující až 12 mg 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu.

14. Použití sodné soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)-amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jejího solvátu k výrobě léčiv k ošetřování a/nebo k profylaxi diabetu mellitus, stavů souvisejících s diabetem mellitus a určitých jeho komplikací poskytujících až 12 mg 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu.

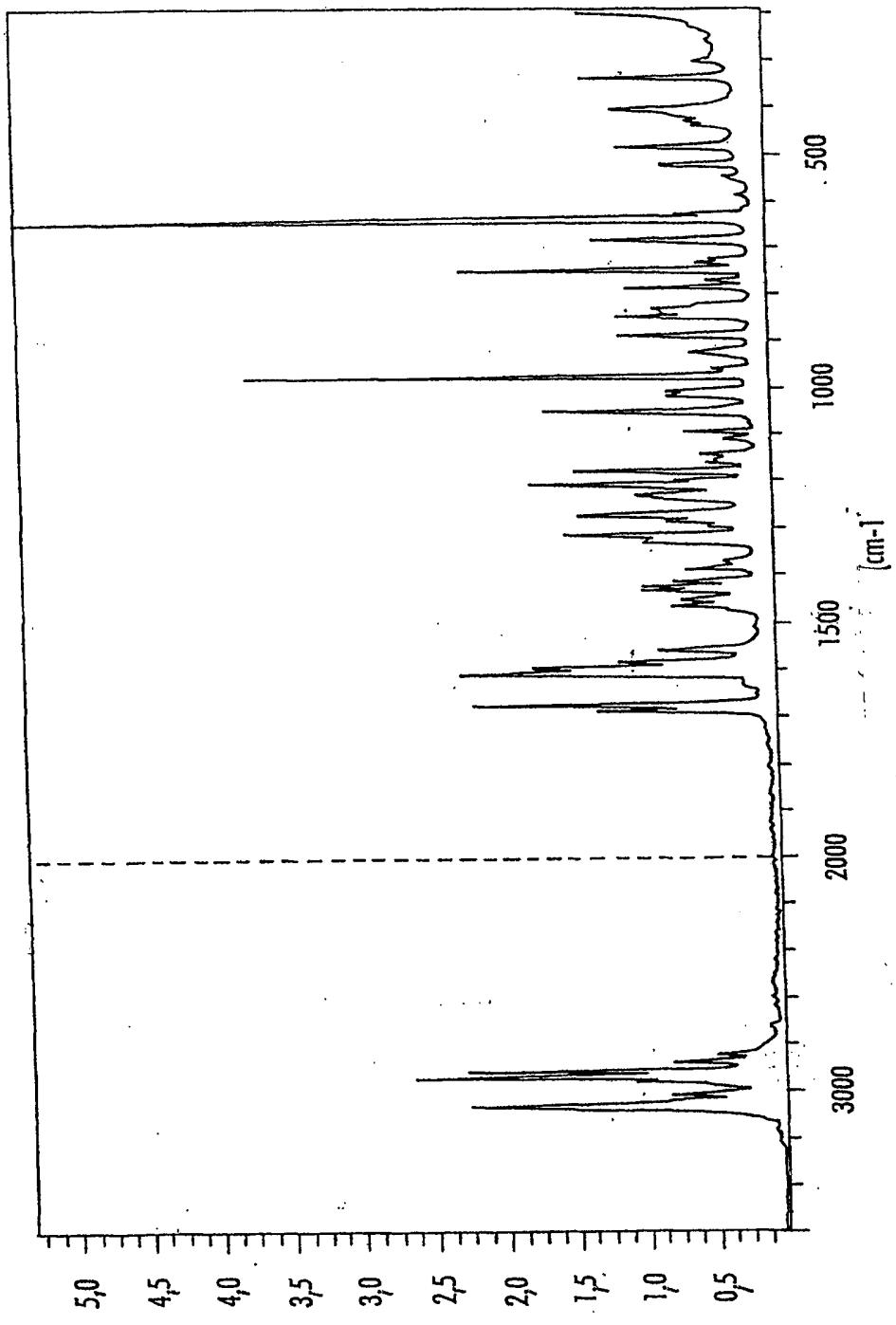
02.01.04

PV 2003-850



OBR. 1

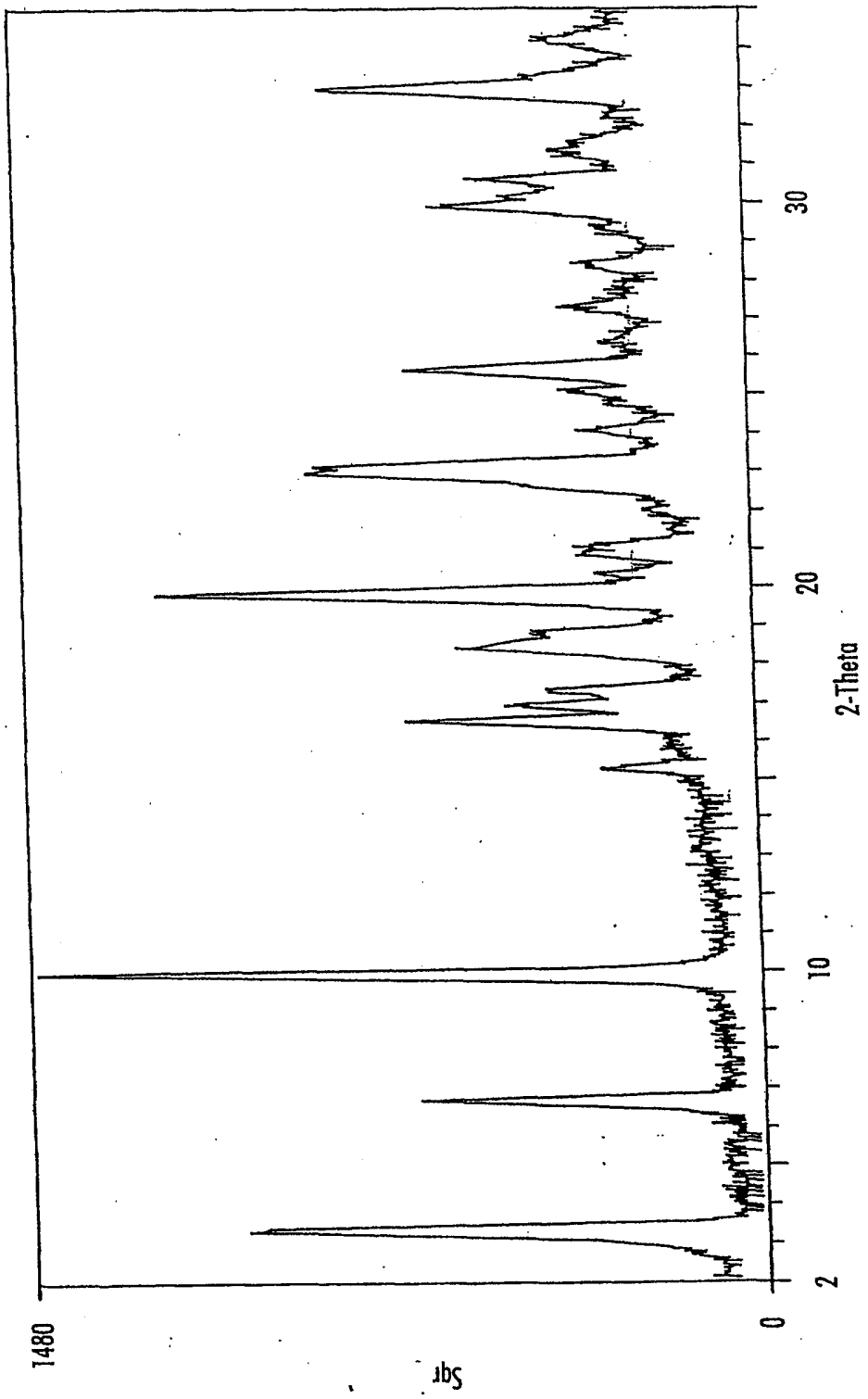
02.01.04
PV 2003-850



OBR. 2

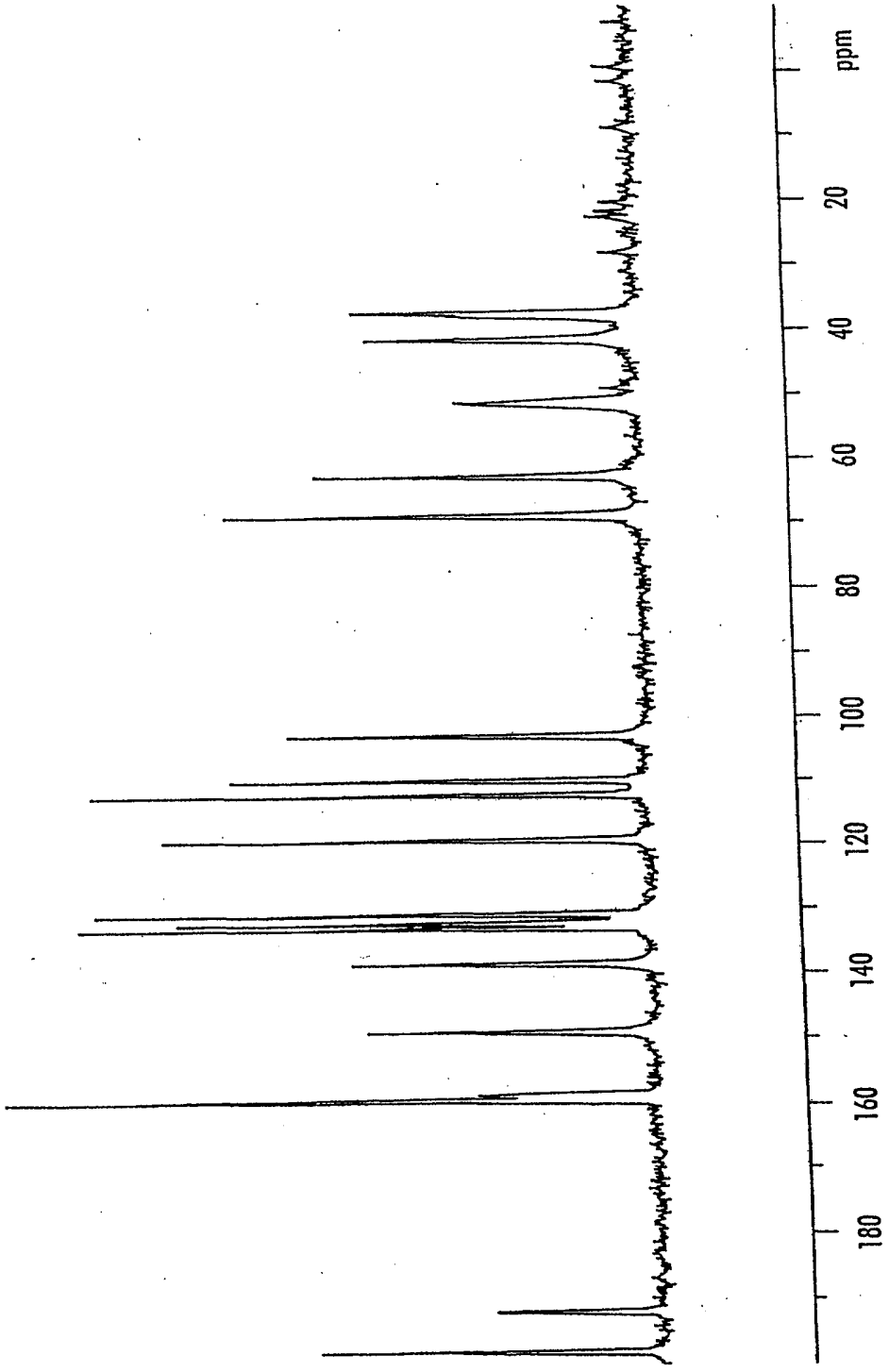
02.01.04

PV 2003-850



OBR. 3

02.01.04
PV 2003-850



OBR. 4