(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 982413 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 982413

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D417/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.09.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.11.1998**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.11.1998**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **01.09.1993 PCT/GB1993/001853**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

05.09.1992 GB 9218830

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **SmithKline Beecham p.l.c.,** New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Pool, Colin Ripley,** Epsom, Surrey KT18 5XQ, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 • **Roman, Robin Sherwood,** Epsom, Surrey KT18 5XQ, ISO-BRITANNIA, (GB)
3 • **Brightwell, Malcolm David,** Essex CM19 5AD, ISO-BRITANNIA, (GB)
4 • **Tremper, Alan William,** Tonbridge, Kent TN11 9AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Substituoidut tiatsolidiinidionijohdannaiset

Substituerade tiazolidindionderivat

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **951004**

13

Substituoidut tiatsolidiinidionijohdannaiset

Tämä keksintö koskee tiettyjä uusia yhdisteitä, menetelmää tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tällaisia yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja tällaisten yhdisteiden ja koostumusten käyttöä lääketieteessä.

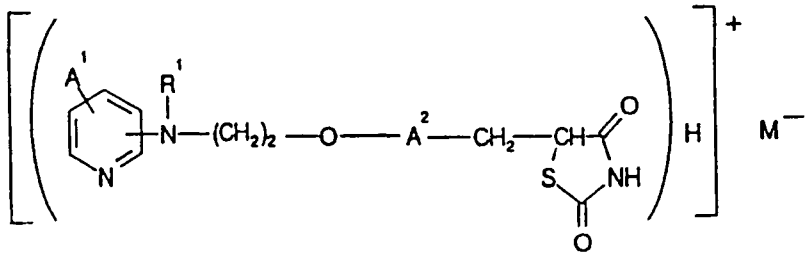
EP-patenttihakemusjulkaisu nro 0 306 228 koskee tiettyjä tiatsolidiinidionijohdannaisia, joiden on esitetty omaavan hypoglykeemistä ja hypolipeemistä aktiivisuutta.

Nyt on yllättävästi osoitettu, että spesifisellä yhdisteryhmällä EP-hakemusjulkaisussa 0 306 228 kaavan (I) mukaisista yhdisteistä on parantunut vaikutusselektiivisyys, ja ne ovat tästä syystä erityisen käyttökelpoisia tyypin II diabeteksen hoidossa. Näiden yhdisteiden on myös osoitettu olevan erityisen käyttökelpoisia muiden sairauksien, käsittäen hyperlipemian, hypertension ja kardiovaskulaarisen sairauden, erityisesti ateroskleroosin, hoidossa ja/tai ennaltaehkäisyssä. Näiden yhdisteiden katsotaan lisäksi olevan käyttökelpoisia hoidettaessa tiettyjä syömähäiriöitä, erityisesti ruokahalun säätelyssä ja ruoan ottamisessa sellaisilla yksilöillä, jotka kärsivät häiriöistä, jotka liittyvät liian vähäiseen syömiseen, sellainen kuten anoreksia nervosa, ja häiriöistä, jotka liittyvät liialliseeen syömiseen, sellaiset kuten lihavuus ja anoreksia bulimia.

Nämä yhdisteet osoittavat hyvää stabiiliteettia vedessä ja hyvää stabiiliteettia kiinteässä muodossa, tiettyjen näistä yhdisteistä on osoitettu olevan erityisen stabiileja. Lisäksi nämä yhdisteet ovat merkittävästi liukoisempia veteen kuin vastaava vapaa emäs.

Näiden yhdisteiden yllättävä ja edullinen stabiiliteetti ja veteenliukoisuus tarjoaa merkittäviä formulaation ja aineen käsittelyetuja.

Tämän mukaisesti tämä keksintö tarjoaa kaavan (I) mukaisen yhdisteen:



(I)

tai sen tautomeerisen muodon ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin, jossa:

R^1 on vetyatomi, alkyyliryhmä, asyyliryhmä, aralkyyliryhmä, jossa aryyliosa voi olla substituoitu tai substituoimaton, tai substituoitu tai substituoimaton aryyliryhmä; A^1 on vety tai 1 - 4 mahdollista substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, joka muodostuu alkyylistä, alkoksista, aryylistä ja halogeenista tai A^1 on kaksi substituenttia viereisissä hiiliatomeissa, jotka substituentit yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostavat substituoidun tai substituoimattoman aryyliryhmän, A^2 on bentseenirengas, jossa on 1 - 3 mahdollista substituenttia, ja M^- on vastaioni.

Sopivat vastaionit M^- käsittävät ionit, jotka farmaseuttisesti hyväksyttävät hapot tarjoavat.

Sopivan vastaionien M^- lähteen tarjoavat sellaiset farmaseuttisesti hyväksyttävät hapot, joiden pK_a on välillä 0,1 - 4,5, ja erityisesti välillä 1,75 - 2,5.

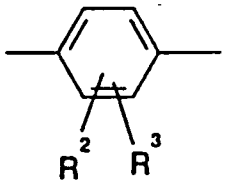
Edulliset farmaseuttisesti hyväksyttävät hapot käsittävät epäorgaaniset hapot, sellaiset kuten bromivety-, kloorivety- ja rikkihapot, ja orgaaniset hapot, sellaiset kuten metaanisulfoni-, viini- ja maleiinihapot, erityisesti viini- ja maleiinihapon.

Edullinen vastaioni on maleaatti-ioni HOOC.CH=CH.COO$^-$.

Edullisesti A^1 on vety.

Osan A^2 sopivat mahdolliset substituentit käsittävät korkeintaan kolme substituenttia, jotka on valittu halogeenista, substituoidusta tai substituoimattomasta alkyylistä tai alkoksista.

Edullisesti A^2 on kaavan (e) mukainen osa:



(e)

jossa R^2 ja R^3 kumpikin toisistaan riippumatta ovat vety, halogeeni, substituoitu tai substituoimaton alkyyli tai alkoksi.

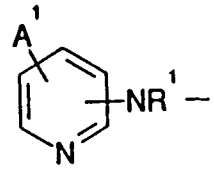
Edullisesti R^2 ja R^3 kumpikin toisistaan riippumatta ovat vety, halogeeni, alkyyli tai alkoksi.

Edullisesti R^2 ja R^3 kumpikin ovat vety.

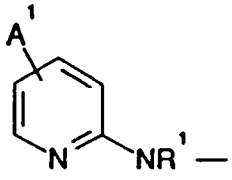
Edullisesti R^1 on vety, alkyyli, asyyli, erityisesti asetyyli tai bentsyyli.

Edullisesti R^1 on alkyyliryhmä, esimerkiksi metyyliryhmä.

Edullisesti osa



kaavassa (I) on kaavan



mukainen osa, jossa A^1 ja R^1 ovat kuten edellä on määritelty.

Edullinen kaavan (I) mukainen yhdiste on 5-[4-[2-(N-Metyyli-N-(2-pyridyyli)amino)etoksi]bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni, maleiinihapon suola.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat suoloja. Tämä keksintö koskee kaikkia tällaisten suolojen muotoja, käsittäen sellaiset, jotka saadaan suolan muodostavan vedyn liittymisestä molekyylin kaikkien mahdollisten suolan muodostavien osien kanssa ja erityisesti sellainen, joka saadaan liittymisellä pyridiinitypen kanssa.

Kuten edellä on osoitettu, kaavan (I) mukainen yhdiste voi esiintyä yhdessä useista tautomeerisista muodoista, joista kaikki kuuluvat tähän keksintöön. Ymmärretään, että tämä keksintö käsittää kaikki kaavan (I) mukaisten yhdisteiden isomeeriset muodot ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, käsittäen niiden mitkä tahansa stereoisomeeriset muodot sekä yksittäisinä isomeereinä että isomeerien seoksina.

Tässä käytettynä termi "aryyli" käsittää fenyylin ja naftyylin, jotka ovat mahdollisesti substituoituja korkeintaan viidellä, edullisesti korkeintaan kolmella, substituentilla, jotka on valittu halogeeni-, alkyyli-, fenyyli-, alkoksi-, halogeenialkyyli-, hydroksi-, nitro-, alkoksikarbonyyli-, alkoksikarbonyylialkyyli-, alkyylikarbonyylioksi- tai alkyylikarbonyyliryhmistä.

Tässä käytettynä termi "halogeeni" viittaa fluoriin, klooriin, bromiin ja jodiin, edullisesti klooriin.

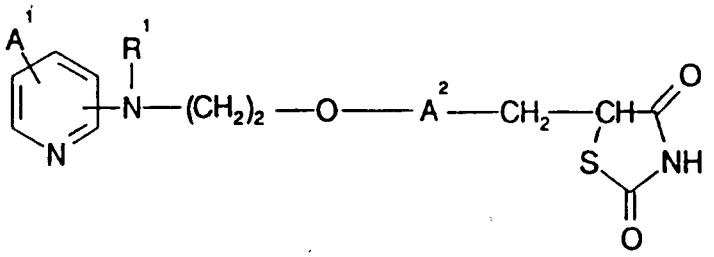
Sopivat alkyyliryhmät, käsittäen alkyyliryhmät per se ja alkyyliryhmät, jotka muodostavat osan muita ryhmiä, sellaisia kuten alkoksiryhmät, ovat C_{1-12}-alkyyliryhmiä, joiden hiiliketjut ovat suorat tai haarautuneet, erityisesti C_{1-6}-alkyyliryhmät, esim. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, iso-propyyli-, n-butyyli-, isobutyyli- tai tert-butyyliryhmät.

Sopivat substituentit mille tahansa alkyyliryhmälle käsittävät edellä termin "aryyli" yhteydessä esitetyt.

Sopivat asyyliryhmät käsittävät alkyylikarbonyyliryhmät.

Sopivat farmaseuttisesti hyväksyttävät solvaatit käsittävät hydraatit.

Eräässä näkökohdassaan tämä keksintö tarjoaa myös menetelmän kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen tautomeerisen muodon ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin valmistamiseksi, mikä menetelmä käsittää kaavan (II)



(II)

mukaisen yhdisteen, jossa R^1, A^1 ja A^2 ovat kuten kaavan (I) yhteydessä on määritelty, saattamisen reagoimaan edellä määritellyn vastaionin M^- lähteen kanssa, ja sen jälkeen, tarvittaessa, sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin valmistamisen.

Sopiva vastaionin M^- lähde on farmaseuttisesti hyväksyttävä happo.

Sopiva vastaionien lähde käsittää sellaiset farmaseuttisesti hyväksyttävät hapot, joiden pK_a on välillä 1,5 - 4,5, ja erityisesti välillä 1,75 - 2,5.

Edulliset farmaseuttisesti hyväksyttävät hapot käsittävät epäorgaaniset hapot, sellaiset kuten bromivety-, kloorivety- ja rikkihapot, ja orgaaniset hapot, sellaiset kuten metaanisulfoni-, viini- ja maleiinihapot.

Edullinen vastaionin lähde on maleiinihappo.

Reaktio kaavan (I) mukaisen yhdisteen ja vastaionin M^- lähteen välillä suoritetaan yleensä tavanomaisissa suolanmuodostusolosuhteissa, esimerkiksi sekoittamalla kaavan (I) mukainen yhdiste ja vastaionin M^- lähde, sopivasti noin ekvimolaarisina määrinä, mutta edullisesti käyttämällä hiukan ylimäärin vastaionin M^- lähdettä, liuottimessa, yleensä C_{1-4}-alkanolipitoisessa liuottimessa, sellaisessa kuten etanoli, missä tahansa lämpötilassa, joka tarjoaa sopivan halutun tuotteen muodostumisnopeuden, yleensä korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa ja sen jälkeen kiteyttämällä haluttu tuote.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäviä solvaatteja voidaan valmistaa käyttämällä tavanomaisia kemiallisia menetelmiä.

Kaavan (II) mukainen yhdiste voidaan valmistaa EP-hakemusjulkaisussa 0 306 228 esitettyjen menetelmien mukaisesti.

Sopivat vastaionin lähteet ovat tunnettuja kaupallisesti saatavia lähteitä, sellaisia kuten maleiinihappo, tai tarvittava lähde voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Kun sopii, voidaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen isomeerisiä muotoja ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja valmistaa yksittäisinä isomeereinä käyttämällä tavanomaisia kemiallisia menetelmiä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden stabiliteetti voidaan määrittää käyttämällä tavanomaisia kvantitatiivisia analyyttisiä menetelmiä: esimerkiksi yhdisteiden stabiiliteetti kiinteässä muodossa voidaan määrittää käyttämällä nopeutettuja stabiliteetin kokeita, sellaisia kuten differentiaaliskannauskalorimetria (DSC), termogravimetrinen analyysi (TGA) ja isoterminen testaus korotetuissa lämpötiloissa, käsittäen tavanomaiset säilytyskokeet, joissa koeyhdisteitä säilytetään lämpötilan ja kosteuden kontrol-

loiduissa olosuhteissa tunnettujen ajanjaksojen ajan. Koeyhdisteiden kvantitatiivinen analyysi sopivien referenssistandardien suhteen ennen säilytysajanjaksoa, sen aikana ja sen jälkeen mahdollistaa koeyhdisteen stabiliteetin määrittämisen.

Kuten on osoitettu, keksinnön mukaiset yhdisteet ovat merkittävästi liukoisempia veteen kuin vastaava vapaa emäs. Näin ollen tarkoituksenmukainen menetelmä keksinnön mukaisten yhdisteiden stabiiliteetin määrittämiseksi vesipitoisissa liuoksissa käsittää vapaan lähtöemäksen saostumisasteen määrittämisen koeyhdisteen vesipitoisesta liuoksesta tunnetuissa lämpötilaolosuhteissa ja tunnettujen ajanjaksojen ajan. Olemme havainneet, että kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on hyvä stabiliteetti vedessä. Erityisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa M^- on maleaatti tai tartraatti, ovat erityisen stabiileja vesipitoisessa liuoksessa. Kaikkein yllättävintä on, että kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa M^- on maleaatti-ioni, $HOOC.CH=CH.COO^-$, havaittiin olevan erityisen stabiileja vesipitoisessa liuoksessa.

Koeyhdisteiden kvantitatiivinen analyysi edellä esitetyissä kokeissa voidaan suorittaa käyttämällä tavanomaisia menetelmiä, yleensä kromatografisia menetelmiä, sellaisia kuten korkeapainenestekromatografia.

Kuten edellä on esitetty, keksinnön mukaisten yhdisteiden on osoitettu omaavan käyttökelpoisia terapeuttisia ominaisuuksia.

Sen mukaisesti tämä keksintö tarjoaa kaavan (I) mukaisen yhdisteen ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin käytettäväksi aktiivisena terapeuttisena aineena.

Näin ollen tämä keksintö tarjoaa kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen tautomeerisen muodon ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin käytettäväksi hyperglykemian hoidossa ja/tai ennaltaehkäisyssä.

Eräässä näkökohdassaan tämä keksintö tarjoaa myös kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen tautomeerisen muodon ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin käytettäväksi hyperlipemian hoidossa ja/tai ennaltaehkäisyssä.

Kuten edellä on osoitettu, tämä keksintö tarjoaa myös kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen tautomeerisen muodon ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin käytettäväksi hypertension, kardiovaskulaarisen sairauden ja tiettyjen syömishäiriöiden hoidossa.

Kardiovaskulaarinen sairaus käsittää erityisesti ateroskleroosin.

Tietyt syömishäiriöt käsittävät erityisesti ruokahalun ja ruoan oton säätelyn yksilöissä, jotka kärsivät häiriöistä, jotka liittyvät liian vähäiseen syömiseen, sellaiseen kuten anoreksia nervosa, ja häiriöihin, jotka liittyvät liialliseen syömiseen, sellaiseen kuten lihavuus ja anoreksia bulimia.

Kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen tautomeeristä muotoa ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia voidaan antaa per se tai edullisesti farmaseuttisena koostumuksena, joka myös käsittää farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

Tämän mukaisesti tämä keksintö tarjoaa myös farmaseuttisen koostumuksen, joka käsittää kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen tautomeeristä muotoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia ja sille sopivaa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

Tässä käytettynä termi "farmaseuttisesti hyväksyttävä" käsittää yhdisteet, koostumukset ja aineosat sekä ihmis- että eläinlääketieteelliseen käyttöön: esimerkiksi termi "farmaseuttisesti hyväksyttävä suola" käsittää eläinlääketieteessä hyväksyttävän suolan.

Koostumus voi, haluttaessa, olla pakkauksen muodossa, johon liittyy kirjoitetut tai painetut käyttöohjeet.

Tavallisesti tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sopivat oraalisesti annettaviksi, vaikka koostumuksia annettaviksi muilla tavoilla, kuten esimerkiksi injektoimalla ja perkutaanisella absorptiolla nähdään myös.

Erityisen edullisia koostumuksia oraalisesti annettaviksi ovat yksikköannosmuodot, sellaiset kuten tabletit ja kapselit. Muita kiinteitä yksikköannosmuotoja, sellaisia kuten jauheet, jotka annetaan pienissä pusseissa, voidaan myös käyttää.

Tavanomaisen farmasian käytännön mukaisesti kantaja voi käsittää laimentimen, täyteaineen, disintegroivan aineen, kosteuttavan aineen, voitelevan aineen, väriaineen, flavoriaineen tai muun tavanomaisen adjuvantin.

Tyypilliset kantajat käsittävät esimerkiksi mikrokiteisen selluloosan, tärkkelyksen, natriumtärkkelysglykolaatin, polyvinyylipyrrolidonin, polyvinyylipolypyrrolidonin, magnesiumstearaatin tai natriumlauryylisulfaatin.

Edullisimmin koostumus formuloidaan yksikköannosmuotoon. Tällainen yksikköannos sisältää tavallisesti aktiivista aineosaa määrän, joka on välillä 0,1 - 1 000 mg, tavallisemmin 0,1 - 500 mg, ja erityisemmin 0,1 - 250 mg.

Tämä keksintö tarjoaa edelleen menetelmän hyperglykemian hoitamiseksi ja/tai ennaltaehkäisemiseksi ihmisessä tai ei-ihmisnisäkkäässä, mikä menetelmä käsittää tehokkaan, ei-toksisen määrän kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen tautomeeristä muotoa ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia antamisen sitä tarvitsevalle hyperglykeemiselle ihmiselle tai ei-ihmisnisäkkäälle.

Tämä keksintö tarjoaa edelleen menetelmän hyperlipemian hoitamiseksi ihmisessä tai ei-ihmisnisäkkäässä, mikä menetelmä käsittää tehokkaan, ei-toksisen määrän kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen tautomeeristä muotoa ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia anta-

misen sitä tarvitsevalle hyperlipeemiselle ihmiselle tai ei-ihmisnisäkkäälle.

Tarkoituksenmukaisesti aktiivinen aineosa voidaan antaa edellä määriteltynä farmaseuttisena koostumuksena, ja tämä muodostaa tämän keksinnön erityisen näkökohdan.

Hyperglykeemisten ihmisten hoidossa ja/tai ennaltaehkäisyssä ja/tai hyperlipeemisen ihmisen hoidossa ja/tai ennaltaehkäisyssä kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen tautomeerinen muoto ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti voidaan ottaa annoksina, sellaisina kuten edellä kuvatut, yhdestä kuuteen kertaa päivässä, sellaisella tavalla, että kokonaispäiväannos 70-kg:iselle aikuiselle on tavallisesti välillä 0,1 - 6 000 mg, ja tavallisemmin noin 1 - 1 500 mg.

Hyperglykeemisten ei-ihmisnisäkkäiden, erityisesti koirien, hoidossa ja/tai ennaltaehkäisyssä aktiivinen aineosa voidaan antaa suun kautta, tavallisesti kerran tai kahdesti päivässä ja määränä, joka on välillä noin 0,025 mg/kg - 25 mg/kg, esimerkiksi 0,1 mg/kg - 20 mg/kg. Samanlaiset annosjärjestelyt sopivat hyperlipemian hoitoon ja/tai ennaltaehkäisyyn ei-ihmisnisäkkäillä.

Annosjärjestelyt hypertension ja kardiovaskulaarisen sairauden ja syömishäiriöiden hoitamiseksi ovat yleensä ne, jotka on esitetty edellä hyperglykemian yhteydessä.

Eräässä näkökohdassaan tämä keksintö tarjoaa kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen tautomeerisen muodon ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin käytön lääkkeen valmistamiseksi hyperglykemian hoitamiseksi ja/tai ennalta ehkäisemiseksi.

Tämä keksintö tarjoaa myös kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen tautomeerisen muodon ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin käytön lääkkeen valmistamiseksi hyperlipemian, hypertension, kardiovaskulaarisen sairauden tai tiettyjen syömishäiriöiden hoitamiseksi ja/tai ennalta ehkäisemiseksi.

Seuraava esimerkki havainnollistaa keksintöä, mutta ei rajoita sitä millään tavalla.

Esimerkki 1

5-[4-[2-(N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino)etoksi]-bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni, maleiinihapon suola

5-[4-[2-(N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino)etoksi]-bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dionia (470 g) ja maleiinihappoa (137 g) liuotettiin etanoliin (4 l) kiehumispisteessä. Kuuma liuos suodatettiin piimaan läpi ja annettiin sen jälkeen jäähtyä hitaasti varovasti sekoittaen. Sen jälkeen kun oli pidetty jääkaapissa 0 - 5 °C:ssa useita tunteja, maleaattisuola suodatettiin pois, pestiin etanolilla ja kuivattiin vakuumissa 50 °C:ssa, jolloin saatiin 446 g (73 %) tuotetta, sp. 120 - 121 °C.

1H NMR δ (d_6-DMSO): 3,0 - 3,35 (2H, kompleksi), 3,10 (3H, s), 3,95 (2H, t), 4,15 (2H, t), 4,85 (1H, kompleksi), 6,20 (2H, s), 6,65 (1H, t), 6,85 (3H, kompleksi), 7,15 (2H, d), 7,65 (1H, t), 8,05 (1H, kompleksi), 11,85 - 12,1 (1H, leveä, vaihtuu D_2O:n kanssa).

Hyvin leveä signaali havaittiin välillä 2 - 5 ppm, jonka oletetaan johtuvan liuottimesta peräisin olevasta jäännösvedestä ja vaihtuvista karboksyylihappoprotoneista.

Esimerkki 2

5-[4-[2-(N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino)etoksi]-bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni, maleiinihapon suola

5-[4-[2-(N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino)etoksi]-bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni, maleiinihapon suolaa (294,6 g, 0,825 M) ja maleiinihappoa (95,8 g, 0,825 M) sekoitettiin palautusjäähdyttäen kuumennettavassa etanolissa (2,7 l), kunnes kaikki kiinteä aine oli liuennut. Lisättiin värin poistavaa hiiltä, ja kuuma liuos suodatettiin seliitin läpi, annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan sekoittaen. Jääkaapissa 0 - 5 °C:ssa useiden tuntien jääh-

dyttämisen jälkeen otsikon mukainen yhdiste suodatettiin, kerättiin talteen ja kuivattiin 50 °C:ssa vakuumissa yön yli, jolloin saatiin 364,1 g (87 %) tuotetta, sp. 119 - 119,5 °C.

1H NMR-spektri oli kuten esimerkissä 1.

Patenttivaatimukset

1. 5-[4-[2-(N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino)etoksi]bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dionin maleiinihapposuola tai sen tautomeerinen muoto tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti.

2. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 5-[4-[2-(N-metyyli-N-(2-pyridyyli)-amino)etoksi]bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dionin maleiinihapposuolaa tai sen tautomeerista muotoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia ja sille sopivan farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

3. 5-[4-[2-(N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino)etoksi]-bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dionin maleiinihapposuolan tai sen tautomeerisen muodon ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin käyttö lääkkeen valmistamiseksi hyperglykemian, hyperlipemian, hypertension, kardiovaskulaarisen sairauden ja tiettyjen syömishäiriöiden hoitamiseksi ja/tai ennalta ehkäisemiseksi.

Hak.n:o 962413

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus