SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **20. 3. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **01/03846**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **21. 3. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 2. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/03119**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/074740**

(11), (21) Číslo dokumentu:

**1280-2003**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

**C07D207/04,**
**A61K 31/401**

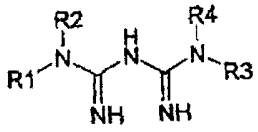
(71) Prihlasovateľ: **MERCK PATENT GmbH, Darmstadt, DE;**

(72) Pôvodca: **Moinet Gérard, Orsay, FR;**
**Cravo Daniel, Sartrouville, FR;**

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

(54) Názov: **Derivát biquanidu, jeho použitie a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:
Opisuje sa derivát biguanidu všeobecného vzorca (I), kde znamená $R^1$ a $R^2$ od seba nezávisle $C_{1-6}$alkyl, alebo $R^1$ a $R^2$ spolu 3- až 8-členný cyklus zahrnujúci atóm N, na ktorý sú viazané, $R^3$ a $R^4$ spolu dohromady s atómom N, na ktorý sú viazané, cyklus zo súboru zahrnujúceho aziridín, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, indolyl, indolinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl a piperidyl, a jeho tautomérne, enantiomérne, diastereoizomérne a epimérne formy, solváty a farmaceutický prijateľné soli a farmaceutické prostriedky, ktoré ho obsahujú, na ošetrovanie patológií spojených s hyperglykémiou, ako je diabetes.



(I)

SK 1280-2003 A3

# Derivát biguanidu, jeho použitie a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

## Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov biguanidu, ktoré sú vhodné k liečeniu patológií, ktoré sú v súvise s hyperglykémiou, ako je diabetes.

## Doterajší stav techniky

Svetová zdravotná organizácia podala nasledujúcu definíciu diabetu: "cukrovka (diabetes mellitus) je stav chronickej hyperglykémie, ktorý môže byť výsledkom veľa faktorov, pričom často spolupôsobia niektoré faktory vonkajšie a niektoré genetické".

Diabetes je komplexné metabolické ochorenie, ktoré je charakterizované dysfunkciou regulácie hladiny glukózy v krvi (glykémie). Zatiaľ čo normálna hladina glukózy v krvi je v rozmedzí 0,8 až 1 g/l, môže byť v prípade diabetu táto hladina v rozmedzí 3 až 4 g/l. Výrazu diabetes sa používa pre glykémiu presahujúcu 1,26 g/l. Táto hyperglykémia mení osmotický tlak a obecnejšie výmenu iónov v tele, čím narušuje jeho celkovú funkciu. Táto hyperglykémia môže byť príčinou radu vážnych porúch:

- kardiovaskulárnych porúch (hypertenzia, ateroskleróza),
- nefropatie,

- neuropatie,
- retinopatie,
- dentálnych porúch,
- mikroangiopatie a makroangiopatie,
- kómy pri obzvlášť vysokých hladinách, vedúcich prípadne až k smrti.

Uhľohydrátová homeostáza je udržovaná v tele pôsobením radu hormónov, z ktorých dva najvýznamnejšie sú glukagón a inzulín. Prvý z nich umožňuje reguláciu uvoľňovania glukózy do krvi, keď je glykémia nízka (pri fyzickej námahe), hlavne hepatickou glukoneogenézou, zatiaľ čo druhý umožňuje absorpciu glukózy všetkými periferálnymi bunkami (ako sú svaly) a tiež pečeňou, ktorá ju ukladá vo forme glykogénu. Sú to teda tieto dva hormóny, ktoré riadia stupeň glykémie.

U zdravého jedinca vedie zažívanie potravy po veľa stupňoch biologického odbúrania (trávení) a absorpcie k nárastu hladiny glukózy v krvi (postprandiálna hyperglykémia). Táto hyperglykémia je iba dočasná: dáva signál β-bunkám v Langerhansových ostrovčekoch v pankrease k syntetizácii inzulínu. Keďže všetky bunky v tele obsahujú receptory inzulínu, je výsledkom rad stupňov, z ktorých posledným je zvýšenie počtu nositeľov glukózy na povrchu buniek, čo prináša pokles glykémie.

Diabetes je v skutočnosti kombinácia chorôb, ktorých spoločným syndrómom je hyperglykémia. Rozlišujú sa dva typy diabetu:

a) Diabetes typu I, čiže od inzulínu závislý diabetes (IDD)

Ten sa nazýva tiež juvenilne nastupujúci diabetes, diabetes so sklonom ku ketóze alebo krehký diabetes. Vyvíja sa

pred dosiahnutím veku 30 rokov. Jeho pôvod je genetický: vo väčšine prípadov je to autoimunitné ochorenie vedúce k selektívnej deštrukcii p-buniek v Langerhansových ostrovčekoch pankreasu po rodové ochorenie. Inzulín potom už nie je syntetizovaný a k regulácii hladiny glukózy v krvi už nedochádza.

Diabetom typu I trpí približne 10 až 15 % diabetických pacientov. Jedinou liečbou diabetu tohoto typu je pravidelné injektovanie exogénneho inzulínu.

b) Diabetes typu II čiže od inzulínu nezávislý diabetes (NIDD)

Diabetes typu II je tiež známy pod označením lipogenóznej diabetes, keďže v 80 % prípadov je spojené s obezitou. Tento druh diabetu postihuje starších jedincov (od veku 40 rokov). Genetické predispozície boli doložené, ale príčinné faktory sú zreteľne identifikované: nadmerne bohatá strava, nedostatok fyzickej činnosti, sedavý spôsob života.

NIDD je charakterizovaný dvomi hlavnými anomáliami, ktorými je predne nedostatok sekrécie inzulínu v odozve na glukózu a za druhé oslabenie citlivosti tkaniva na inzulín. Rezistencia k inzulínu je charakteristickým znakom choroby nech sú diabetickí pacienti obézni alebo nie. Prejavuje sa ako v periférnych tkanivách (svaloch, adipóznych tkanivách) tak v pečeni.

Príčina tejto rezistencie k inzulínu nie je úplne definovaná. Zdá sa, že pochádza z dysfunkcie receptora inzulínu cieľových buniek alebo ako postreceptorová hladina. Pozoruje sa tiež, že v pečeni je produkcia glukózy glukogenézou vyššia ako normálna, zatiaľ čo absorpcia glukózy

periferálnymi tkanivami je nižšia ako normálna. Je obtiažne určiť, či nedostatočnosť sekrécie inzulínu vyvoláva necitlivosť periférnych tkanív alebo či inzulínová rezistencia spôsobuje dysfunkciu v β-bunkách.

Tento typ diabetu je najrozšírenejší: týka sa 85 až 90 % diabetikov. V prvom štádiu sa odporúča riadená diéta a fyzická aktivita k obnoveniu normálnej funkcie ovládania glykémie, obzvlášť u obéznych pacientov. V prípade zlyhania sa venuje pozornosť orálnej liečbe.

Bežne sú na trhu štyri hlavné rodiny protidiabetických činidiel:
- inhibítory α-glukozidázy, ako je akarbóza alebo mignitol,
- zlúčeniny citlivé na inzulín "insulin sensitiser", ako je roziglitazón alebo pioglitazón,
- skretor inzulínu ako gliclazid alebo nateglinid, - biguanidy, ako je metformín.

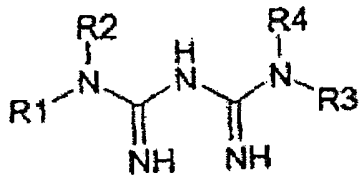
História biguanidov začala na počiatku 19. storočia, avšak až ešte len v rokoch 1940 bolo nájdené ich terapeutické použitie (napríklad protimaláriové, dezinfekčné, baktericídne, antidiabetické činidlá). Pokiaľ ide o antidiabetické pôsobenie, obchodného využitia dosiahli tri biguanidy, menovite buformín, fenformín a metformín. Buformín bol z trhu stiahnutý vzhľadom k silnej laktickej acidóze a na trhu zostal iba metformín, ktorý je doposiaľ celosvetovo najpredávanejším antidiabetikom.

Metformín má však rad nedostatkov, ako je napríklad mierna laktická acidóza a enormná veľkosť tabliet v zrovnaní s inými antidiabetickými činidlami a opatrnosť pre použitie v prípade starších ľudí.

Mnohé dokumenty popisujú použitie biguanidov ako hypoglykemiantov alebo antihyperglykemiantov (napríklad francúzsky patentový spis číslo FR 2 085665; FR 2 132 396: J. Org. Chem. 81, str. 4635 až 4639, 1959; francúzsky patentový spis číslo FR 2 696 740: európsky patentový spis číslo EP 34002.

Cez bohatú literatúru, týkajúcu sa syntézy biguanidu, dosiahli iba tri spôsoby komerčného štádia a obchodným produktom zostal iba metformín.

Teraz bola však objavená nová rodina biguanidov obecného vzorca I




(I)

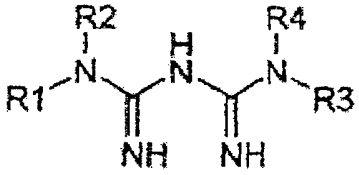
ktorých pôsobenie je porovnateľné, alebo dokonca väčšie ako pôsobenie metformínu avšak bez nežiadúcich vedľajších účinkov.

Bolo tiež doložené, že táto nová rodina biguanidov má neočakávané terapeutické účinky, nepozorované u metformínu.

Zlúčeniny obecného vzorca I majú s prekvapením vlastnosti, ktoré umožňujú vyvolať alebo zvýšiť sorpciu (adsorpciu a/alebo absorpciu) glukózy svaly aj v neprítomnosti inzulínu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú zlúčeniny obecného vzorca I




(I)

kde znamená

$R^1$ a $R^2$ od seba nezávisle rovnakú alebo odlišnú rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo

$R^1$ a $R^2$ spolu napospol trojčlennú až osemčlennú cyklickú skupinu zahrnujúcu atóm dusíka, na ktorý sú viazané,

$R^3$ a $R^4$ spolu napospol s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, cyklickú skupinu zo súboru zahrnujúceho skupinu aziridínovú, pyrrolylovú, imidazolylovú, pyrazolylovú, indolylovú, indolinylovú, pyrrolidinylovú, piperazinylovú a piperidylovú,

a ich tautomérne, enantiomérne, diastereoizomérne a epimérne formy, solváty a farmaceuticky prijateľné soli.

Ako rozvetvené a nerozvetvené alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka sa zvlášť uvádzajú skupina metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, sek-butylová, terc-butylová, pentylová a hexylová.

Ako trojčlenné až osemčlenné cyklické skupiny zahrnujúce atóm dusíka, na ktorý sú viazané, sa uvádzajú zvlášť skupina aziridínová, pyrrolylová, imidazolylová, pyrazolylová, indolylová, indolinylová, pyrrolidinylová, piperazinylová a piperidylová skupina.

S výhodou $R^1$ a $R^2$, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, znamenajú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka. Ešte výhodnejšie znamenajú $R^1$ a $R^2$ skupinu metylovú.

Skupiny $R^3$ a $R^4$ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané tvoria s výhodou pyrrolidínový kruh.

Obzvlášť výhodnou zlúčeninou podľa vynálezu je dimetylaminoiminometylpyrrolidínkarboximidamid.

Vynález sa týka tiež tautomérnych foriem a enantiomérov, diastereoizomérov a epimérov zlúčenín obecného vzorca I.

Zlúčeniny obecného vzorca I obsahujú zásadité dusíkové atómy a môžu sa preto realizovať na monosoli alebo disoli s organickými alebo minerálnymi kyselinami.

Zásada obecného vzorca I sa môže kyselinou previesť na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, a následným odparením rozpúšťadla. Pre túto reakciu prichádzajú v úvahu zvlášť kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môže sa používať anorganických kyselín, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, zvlášť alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo

heterocyklické jednosýtne alebo niekoľkosýtne karboxylové, sulfónové nebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Solí s fyziologicky neprijateľnými kyselinami, napríklad pikrátov, sa môže používať k izolácii a/alebo k čisteniu zlúčenín obecného vzorca I.

Zlúčeniny obecného vzorca I sa pripravujú jednoduchými štandardnými reakciami známymi pracovníkom v odbore. Spôsoby prípravy sú popísané v literatúre (napríklad francúzsky patentový spis číslo FR 1 537 604; Ber. 1929 (62b), 1398; J. Org. Chem. 81, str. 3725 až 3728, 1959).

Zlúčeniny obecného vzorca I sú teda vhodné k liečeniu patológií spojených s hyperglykémiou. Zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú obzvlášť silné hypoglykemické pôsobenie.

Vynález sa teda týka tiež farmaceutických prostriedkov obsahujúcich ako účinnú zložku zlúčeninu podľa vynálezu. Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu podávať vo forme určenej k parenterálnemu, orálnemu, rektálnemu, permukóznemu alebo perkutánnemu podávaniu.

Sú preto vo forme injektovateľných roztokov alebo suspenzií alebo viacdávkových liekoviek, vo forme poprípade povlečených tabliet, cukrom povlečených tabliet, oblátkových kapsúl, gélových kapsúl, piluliek, vreciek, práškov, čapíkov alebo rektálnych kapsúl, roztokov alebo suspenzií, pre

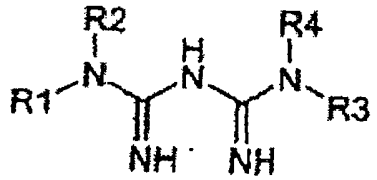
perkutánne použitie v polárnom rozpúšťadle alebo pre permukózne použitie.

Excipientmi, vhodnými pre takéto podanie sú deriváty celulózy, deriváty mikrokryštalickej celulózy, uhličitany kovov alkalických zemín, magnéziumfosfát, škroby, modifikované škroby a laktóza pre pevné formy.

Pre rektálne použitie sú výhodnými excipientmi kakaové maslo alebo polyetylénglykolstearáty. Pre orálne použitie sú najvhodnejšie voda, vodné roztoky, fyziologická soľanka a izotonický roztok.

Dávkovanie je v širokých medziach (v rozmedzí 0,5 mg až 1000 mg) v závislosti od terapeutickej indikácie a ceste podania a tiež na veku a hmotnosti jedinca.

Vynález sa týka tiež spôsobu liečby diabetu podávaním prostriedku obsahujúceho terapeuticky účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny obecného vzorca I




(I)

kde znamená

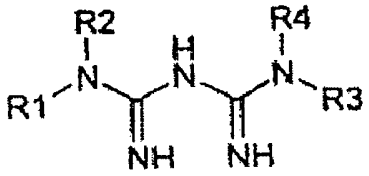
$R^1$ a $R^2$ od seba nezávisle rovnakú alebo odlišnú rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo

$R^1$ a $R^2$ spolu napospol trojčlennú až osemčlennú cyklickú skupinu zahrnujúcu atóm dusíka, na ktorý sú viazané,

$R^3$ a $R^4$ spolu napospol s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, cyklickú skupinu zo súboru zahrnujúceho skupinu aziridínovú, pyrrolylovú, imidazolylovú, pyrazolylovú, indolylovú, indolinylovú, pyrrolidinylovú, piperazinylovú a piperidylovú.

Vynález sa týka tiež použitia zlúčenín obecného vzorca I k výrobe farmaceutického prostriedku k liečeniu diabetu.

Vynález sa týka tiež spôsobu vyvolania alebo zvýšenia sorpcie glukózy svalom aj v neprítomnosti inzulínu podávaním prostriedku obsahujúceho terapeuticky účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny obecného vzorca I




(I)

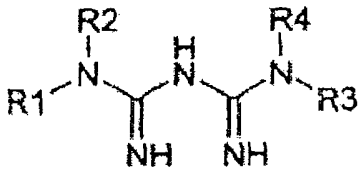
kde znamená

$R^1$ a $R^2$ od seba nezávisle rovnakú alebo odlišnú rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo

$R^1$ a $R^2$ spolu napospol trojčlennú až osemčlennú cyklickú skupinu zahrnujúcu atóm dusíka, na ktorý sú viazané,

$R^3$ a $R^4$ spolu napospol s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, cyklickú skupinu zo súboru zahrnujúceho skupinu aziridínovú, pyrrolylovú, imidazolylovú, pyrazolylovú, indolylovú, indolinylovú, pyrrolidinylovú, piperazinylovú a piperidylovú.

Vynález sa týka tiež použitia zlúčenín obecného vzorca I




(I)

kde znamená

$R^1$ a $R^2$ od seba nezávisle rovnakú alebo odlišnú rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo

$R^1$ a $R^2$ spolu napospol trojčlennú až osemčlennú cyklickú skupinu zahrnujúcu atóm dusíka, na ktorý sú viazané,

$R^3$ a $R^4$ spolu napospol s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, cyklickú skupinu zo súboru zahrnujúceho skupinu aziridínovú, pyrrolylovú, imidazolylovú, pyrazolylovú, indolylovú, indolinylovú, pyrrolidinylovú, piperazinylovú a piperidylovú,

pre výrobu farmaceutického prostriedku k navodeniu alebo zvýšeniu sorpcie glukózy svalom, tiež v neprítomnosti inzulínu.

Farmaceutické prostriedky (lieky) sa obzvlášť dobre hodia u pacientov majúcich diabetes typu II alebo DNID, ale tiež u všetkých pacientov potrebujúcich zlepšiť sorpciu glukózy vo svalových tkanivách.

Vynález objasňuje, nijako však neobmedzuje nasledujúce príklady praktického uskutočnenia.

Príklad I objasňuje spôsob prípravu zlúčenín obecného vzorca I. Príklad 2 dokladá antidiabetické pôsobenie zlúčenín obecného vzorca I u krýs. Príklad 3 dokladá účinok zlúčenín

obecného vzorca I na sorpciu glukózy v nohe krýs N5STZ v neprítomnosti inzulínu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Hydrochlorid dimetylaminoiminometylpyrrolidínkarboximidamidu (obecného vzorca I, kde znamená $R^1$ a $R^2$ skupinu metylovú a $R^3$ a $R^4$ tvoria spolu s atómom dusíka pyrrolidínový kruh).

Pyrrolidín (30 g, 0,422 mol) sa rozpustí v 50 ml butanolu a prostredie sa ochladí. Pomaly sa pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (35,2 ml, 0,422 mol), zmes sa mieša 10 minút, rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Pevný zvyšok sa vyberie do butanolu (40 ml) a pridá sa dimetylkyanoguanidín (47,3 g, 0,422 mol). Zmes sa udržuje 24 hodín na teplote spätného toku a odparí sa k suchu. Zvyšná pevná látka sa trituruje s acetónom (300 ml), čím sa získa 51,9 g produktu (56 % teórie). Teplota topenia 205 až 207 °C (Köflerov blok)

$^1$NMR(DMSO,200 MHz): 1,90 (m,4H), 2,98 (s, 6H), 3,37 (m,4H), 7,12 (m,4H).
$^{13}$C NMR(DMSO,50 MHz): 25,22, 2$CH_2$; 37,85, 2$CH_3$; 47,30, 2 $CH_2$; 156,37 a 158,11 C=N.

Príklad 2

Štúdia antidiabetického pôsobenia u krýs N5STZ

Orálne antidiabetické pôsobenie zlúčenín obecného vzorca I sa zisťuje na experimetálnom modeli diabetu nezávislého od inzulínu vyvolaného u krýs podaním steptozotocínu. Model diabetu nezávislého od inzulínu u krýs sa získa injekciou steptozotocínu 5. dňa po narodení.

Použité krysy sú staré osem týždňov. Krysy sa prechovávajú od narodení až do dňa pokusu v klietke pri regulovanej teplote v rozmedzí 21 až 22 °C a podrobujú sa stálemu režimu osvetlenia (od 7 hodín doobeda do 7 hodín popoludní) a tmy (od 7 hodín poobede do 7 hodín doobeda). Potravou je udržiavacia diéta a voda "ad libitum" s výnimkou pôsta dve hodiny pred testom, kedy je potrava odstránená (postabsorptivný stav).

Krysám sa podáva orálne testovaný produkt po dobu štyroch dní (D4). Dve hodiny po poslednom podaní produktu a 30 minút potom sa krysy usmrtia pentobarbitalom sodným (Nebbutal$^{R}$) a z konce chvosta sa odoberie 300 µl vzorky krvi.

Pre zrovnanie sú výsledky získané so zlúčeninou pripravenou podľa príkladu 1 porovnané s metformínom v nasledujúcej tabuľke. Tieto výsledky dokladajú účinnosť zlúčeniny obecného vzorca I na zníženie glykémie u diabetických krýs. Tieto výsledky sú vyjadrené ako percento zmeny glykémie dňa D4 (počet dní liečby) v zrovnaní DO (pred liečbou).

| | 25 mg/kg | 50 mg/kg | 100 mg/kg |
|---|---|---|---|
| Metformín | -13 | -22 | -21 |
| Zlúčenina 1 | - 6 | -23 | -36 |

Príklad 3

Štúdia sorpcie glukózy na perfundovanej nohe krýs N5STZ v neprítomnosti inzulínu zlúčeninami obecného vzorca I

Štúdia sa uskutočňuje s krysami NSSTZ. Model je charakterizovaný hyperglykémiou, netoleranciou glukózy a rezistenciou k inzulínu. Model od inzulínu nezávislého diabetu sa získa u krýs injekciou steptozotocínu piateho dňa po narodení. Použité diabetické krysy sú staré 8 až 4 týždňov.

Krysy sa prechovávajú od narodenia až do dňa pokusu v klietke pri regulovanej teplote v rozmedzí 21 až 22 °C a podrobujú sa stálemu režimu osvetlenia (od 7 hodín doobeda do 7 hodín poobede) a tmy (od 7 hodín poobede do 7 hodín doobeda). Potravou je udržiavacia diéta a voda "ad libitum" s výnimkou pôsta 18 hodín pred testom.

Krysy sa uspia pentobarbitalom a ľavá zadná noha sa perfunduje (spôsob popísal Ruderman, Bichem J. str. 639 až 651, 1951) za použitia zátky (čiapky) Krebs-Ringerom obsahujúcom 8 mmol/1 glukózy a 0,5 % BSA.

Po 20 minútach perfúzie pri 5 ml/min prostredím, ktoré obsahuje 8 mmol glukózy, sa noha perfunduje prostredím, ktoré obsahuje zlúčeninu obecného vzorca I (10 µg/ml) v neprítomnosti inzulínu.

Sorpcia glukózy je vypočítaná z rozdielu vstupnej a výstupnej koncentrácie. Výsledky štúdie sú v nasledujúcej tabuľke.

| | sorpcia glukózy µmol/g/l |
|---|---|
| kontrola N5STZ | 19,23 ± 9,95 (n=4) |
| metformín | 32,09 ± 7,25 (n=4) |
| zlúčenina 1 | 116,08 ± 20,63 (n=4) |

Neočakávane vyvoláva zlúčenina obecného vzorca I sorpciu glukózy vo svaloch v neprítomnosti inzulínu, zatiaľ čo metformín nemá žiadny účinok.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú, nijako však neobmedzujú, farmaceutické prostriedky podľa vynálezu:

Príklad A

Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky obecného vzorca I a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu sa v 3 litroch dvakrát destilovanej vody upraví 2 N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa filtruje, plní sa do injekčných ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvorí. Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B

Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky obecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do foriem a nechá sa stuhnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C

Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky obecného vzorca I a 9,38 g dihydrátu nátriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a steriluje sa ožiarením. Tohoto roztoku sa môže používať napríklad ako očných kvapiek.

Príklad D

Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky obecného vzorca I a 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E

Tablety

Zmes 1 kg účinnej látky obecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa lisuje o sebe známym spôsobom na tablety, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky obecného vzorca I.

Príklad F

Povlečené tablety

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa o sebe známym spôsobom povlečú povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G

Kapsuly

Plnia sa 2 kg účinnej látky obecného vzorca I do tvrdých želatínových kapsúl, pričom každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky obecného vzorca I.

Príklad H

Ampuly

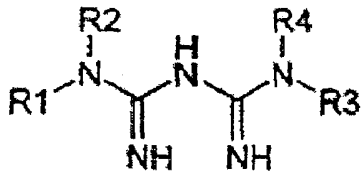
Roztok 1 kg účinnej látky obecného vzorca I v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne sfiltruje, plní sa do ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvorí. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Priemyslová využiteľnosť

Derivát biguanidu a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty pre výrobu farmaceutických prostriedkov k ošetrovaniu patológií spojených s hyperglykémiou, ako je diabetes.

# PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát biguanidu obecného vzorca I




(I)

kde znamená

$R^1$ a $R^2$ od seba nezávisle rovnakú alebo odlišnú rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo

$R^1$ a $R^2$ spolu napospol trojčlennú až osemčlennú cyklickú skupinu zahrnujúcu atóm dusíka, na ktorý sú viazané,

$R^3$ a $R^4$ spolu napospol s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, cyklickú skupinu zo súboru zahrnujúceho skupinu aziridínovú, pyrrolylovú, imidazolylovú, pyrazolylovú, indolylovú, indolinylovú, pyrrolidinylovú, piperazinylovú a piperidylovú,

a ich tautomérne, enantiomérne, diastereoizomérne a epimérne formy, solváty a farmaceuticky prijateľné soli.

2. Derivát biguanidu obecného vzorca I podľa nároku 1, kde $R^1$ a $R^2$ znamená rovnakú alebo odlišnú alkylovú skupinu s 1 až

6 atómami uhlíka.

3. Derivát biguanidu obecného vzorca I podľa nároku 2, kde $R^1$ a $R^2$ znamená rovnakú alebo odlišnú skupinu metylovú, etylovú, propylovú, izopropylovú, butylovú, sek-butylovú, terc-butylovú, pentylovú a hexylovú.

4. Derivát biguanidu obecného vzorca I podľa nároku 3, kde $R^1$ a $R^2$ znamená skupinu metylovú.

5. Derivát biguanidu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 4, kde $R^3$ a $R^4$ znamená spolu dohromady skupinu pyrrolidinylovú.

6. Derivát biguanidu obecného vzorca I podľa nároku 1 ktorým je dimetylaminoiminometylpyrrolidínkarboximidamidhydrochlorid.

7. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako účinnú zložku aspoň jednu zlúčeninu podľa nároku 1 až 6.

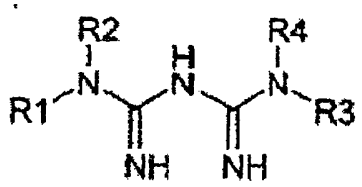
8. Prostriedok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je k liečeniu patológií spojených s hyperglykémiou.

9. Prostriedok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je k liečeniu diabetu.

10. Spôsob liečenia diabetu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podáva prostriedok obsahujúci účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny podľa nároku 1 až 6.

11. Použitie zlúčeniny obecného vzorca 1, podľa nároku 1 až 6 k príprave lieku k liečeniu diabetu.

12. Spôsob vyvolania alebo zvýšenia sorpcie glukózy svalom aj v neprítomnosti inzulínu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podáva prostriedok obsahujúci aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca I




(I)

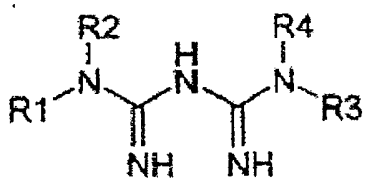
kde znamená

$R^1$ a $R^2$ od seba nezávisle rovnakú alebo odlišnú rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo

$R^1$ a $R^2$ spolu napospol trojčlennú až osemčlennú cyklickú skupinu zahrnujúcu atóm dusíka, na ktorý sú viazané,

$R^3$ a $R^4$ spolu napospol s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, cyklickú skupinu zo súboru zahrnujúceho skupinu aziridínovú, pyrrolylovú, imidazolylovú, pyrazolylovú, indolylovú, indolinylovú, pyrrolidinylovú, piperazinylovú a piperidylovú.

13. Použitie zlúčenín obecného vzorca I




(I)

kde znamená

$R^1$ a $R^2$ od seba nezávisle rovnakú alebo odlišnú rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo

$R^1$ a $R^2$ spolu napospol trojčlennú až osemčlennú cyklickú skupinu zahrnujúcu atóm dusíka, na ktorý sú viazané,

$R^3$ a $R^4$ spolu napospol s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, cyklickú skupinu zo súboru zahrnujúceho skupinu aziridínovú, pyrrolylovú, imidazolylovú, pyrazolylovú, indolylovú, indolinylovú, pyrrolidinylovú, piperazinylovú a piperidylovú,

k výrobe farmaceutického prostriedku k vyvolaniu alebo k zvýšeniu sorpcie glukózy svalom aj v neprítomnosti inzulínu.