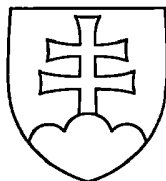


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

**918-2000**

- (22) Dátum podania: 14.12.1998  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9726563.1  
(32) Dátum priority: 16.12.1997  
(33) Krajina priority: GB  
(40) Dátum zverejnenia: 11.12.2000  
(86) Číslo PCT: PCT/EP98/08153, 14.12.1998

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

**C 07D 417/12**  
**A 61K 31/425**  
**A 61K 31/44**

(71) Prihlasovateľ: SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, Middle-sex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Choudary Bernadette Marie, Tonbridge, Kent, GB;  
Lynch Ian Robert, Harlow, Essex, GB;  
Sasse Michael John, Tonbridge, Kent, GB;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Hydrát 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión maleínanu, spôsob jeho výroby, farmaceutický prípravok s jeho obsahom a jeho použitie

(57) Anotácia:

Je opísaný hydrát 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión maleínanu, ktorý obsahuje vodu v rozmedzí od 0,3 do 0,6 molárnych ekvivalentov a poskytuje infračervené spektrum s vrcholmi pri 1757, 1331, 1290, 1211 a 767  $\text{cm}^{-1}$  a/alebo poskytuje Ramanovo spektrum obsahujúce vrcholy pri 1758, 1610, 1394, 1316 a 1289  $\text{cm}^{-1}$ , a/alebo poskytuje spektrum nukleárnej magnetickej rezonancie v tuhej fáze obsahujúce chemické posuny, a/alebo poskytuje röntgenovú difrakciu prášku (XRPD); spôsob výroby takejto zlúčeniny, farmaceutický prípravok obsahujúci takúto zlúčeninu a použitie takejto zlúčeniny alebo prípravku v medicíne.

Hydrát 5-[4-[2-*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión maleína-  
nu, spôsob jeho výroby, farmaceutický prípravok s jeho obsahom a jeho použitie

### Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka hydrátu 5-[4-[2-*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)-  
etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión maleínanu, spôsobu jeho výroby, farmaceutického  
prípravku s jeho obsahom a jeho použitia v medicíne.

### Doterajší stav techniky

Medzinárodná patentová prihláška, č. zverejnenia WO94/05659 opisuje určité  
deriváty, ktoré majú hypoglykemický a hypolipidemický účinok, medzi ktoré patrí 5-  
[4-[2-*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión maleínan (ďalej  
označený ako "zlúčenina (I)").

Zlúčenina (I) je opísaná samostatne ako bezvodá forma. Teraz sa zistilo, že  
zlúčenina (I) existuje v novej hydratovanej forme, ktorá je zvlášť vhodná na výrobu a  
spracovávanie vo veľkom. Môže byť vyrobená účinným, hospodárnym a  
reprodukateľným spôsobom vhodným najmä pre výrobu vo veľkom meradle.

Nový hydrát zlúčeniny má tiež potrebné farmaceutické vlastnosti a najmä sa  
naznačuje, že je vhodný na liečbu a/alebo prevenciu diabetes mellitus, ochorení  
súvisiacich s diabetes mellitus a určitých jeho komplikácií.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je hydrát 5-[4-[2-*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]-  
benzyl]tiazolidín-2,4-dión maleínanu, ktorý

- (i) obsahuje vodu v rozmedzí od 0,3 do 0,6 % molárnych ekvivalentov a
- (ii) poskytuje infračervené spektrum s vrcholmi pri 1757, 1331, 1290, 1211 a 767  
cm<sup>-1</sup> a/alebo
- (iii) poskytuje Ramanovo spektrum obsahujúce vrcholy pri 1758, 1610, 1394,  
1316 a 1289 cm<sup>-1</sup>; a/alebo

- (iv) poskytuje spektrum nukleárnej magnetickej rezonancie v tuhej fáze obsahujúce chemické posuny v podstate, ako je uvedené v tab. I. a/alebo
- (v) poskytuje röntgenovú difrakciu prášku (XRPD) v podstate ako je uvedené na obr. 4.

Vhodne hydrát obsahuje vodu v rozmedzí od 0,3 do 0,5 molárnych ekvivalentov, napr. 0,4 molárnych ekvivalentov.

V jednom výhodnom uskutočnení hydrát poskytuje infračervené spektrum v podstate ako je to uvedené na obr. 1.

V ďalšom uskutočnení hydrát poskytuje Ramanovo spektrum v podstate ako to uvádza obr. 2.

V ďalšom uskutočnení hydrát poskytuje spektrum nukleárnej magnetickej rezonancie v tuhej fáze v podstate ako je uvedené na obr. 3.

Hydrát môže existovať v určitých dehydratovaných formách, ktoré môžu reverzibilne konvertovať na hydrát po kontakte s vodou alebo vo forme tekutiny alebo vo forme pary. Predkladaný vynález zahŕňa všetky takéto reverzibilne rehydratabilné formy hydrátu.

Predkladaný vynález zahŕňa hydrát izolovaný v čistej forme alebo v zmesi s inými látkami, napr. známa bezvodá forma zlúčeniny I, vyššie spomenuté reverzibilne rehydratabilné formy alebo iné látky.

Preto v jednom uskutočnení sa poskytuje hydrát v izolovanej forme.

V ďalšom uskutočnení sa poskytuje hydrát v čistej forme.

Ešte v ďalšom uskutočnení sa poskytuje hydrát v kryštalickej forme.

Vynález tiež poskytuje spôsob výroby hydrátu, v ktorom sa 5-[4-[2-*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión maleínan kryštalizuje z vodného roztoku etanolu, vhodne z denaturovaného etanolu.

Vhodne vodný roztok etanolu obsahuje od 2 % objemových do 15 % objemových vody, napr. 5 % až 15 % objemových vody, výhodne 7 % až 12 % objemových vody, výhodne 10 až 12 %, napr. 10 %.

Pri výrobe hydrátu možno použiť aj iné rozpúšťadlá, napr. izopropanol, acetonitril, tetrahydrofurán, metyletylketón, etylacetát alebo kyselinu octovú alebo ich zmesi. Presné množstvo vody použitej v alternatívnych rozpúšťadlách bude závisieť od konkrétne vybraného rozpúšťadla, ale bežne je v rozmedzí od 2 % do

15 % objemových vody, napr. 3 %. U niektorých rozpúšťadiel, ako napr. u etylacetátu, môžu hydrát poskytnúť aj také nízke hladiny vody ako je 1 % (preto sa uvádza vhodné rozmedzie 1 až 15 % objemových vody vo vhodnom rozpúšťadle). Alternatívne možno hydrát získať kryštalizáciou z vody obsahujúcej malé množstvo (napr. 2 až 15 % objemových) organickej kyseliny, akou je napr. kyselina octová.

Kryštalizácia a akákoľvek rekryštalizácia sa vo všeobecnosti uskutočňuje pri nízkej až izbovej teplote, ako napr. v rozmedzí od 0°C do 30 °C, napr. 25 °C; alternatívne možno kryštalizáciu začať pri zvýšenej teplote, ako napr. v rozmedzí medzi 30 °C a 60 °C, napr. 50 °C a potom sa nechá teplota rozpúšťadla ochladiť na izbovú alebo nižšiu teplotu, napr. v rozmedzí medzi 0 °C a 30 °C, napr. 20 °C.

Kryštalizáciu možno iniciovať naočkováním kryštálmi hydrátu, ale toto nie je zásadné.

Zlúčenina (I) sa vyrába podľa známych spôsobov, ako sú napr. spôsoby opísané vo WO94/05659. Údaje z WO94/05659 sú tu uvedené citáciou.

Tu použitý výraz „prevencia chorobných stavov súvisiacich s diabetom“ zahŕňa liečbu takých stavov, ako sú inzulínová rezistencia, znížená tolerancia glukózy, hyperinzulinémia a gestačný diabetes.

Diabetes mellitus vhodne predstavuje diabetes mellitus typu II.

Medzi chorobné stavy súvisiace s diabetom patrí inzulínová rezistencia, najmä získaná inzulínová rezistencia a obezita. Ďalšie stavy súvisiace so samotným diabetes mellitus predstavuje hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenie, najmä ateroskleróza, určité poruchy v príjme potravy, najmä tie, ktoré si vyžadujú regulovanie chuti do jedla a príjmu potravín u osôb trpiacich poruchami súvisiacimi s podvýživou, napr. anorexia nervosa a stavy súvisiace s prejedaním sa, napr. obezita a anorexia bulimia. Medzi ďalšie stavy súvisiace so samotným diabetes mellitus patrí polycystický ovariálny syndróm a inzulínová rezistencia navodená steroidmi.

Medzi „komplikácie súvisiace s diabetes mellitus“ patria ochorenia obličiek, najmä ochorenie obličiek súvisiace so vznikom diabetu typu II, vrátane diabetickej nefropatie, glomerulonefritídy, glomerulárnej sklerózy, nefrotického syndrómu, hypertenznej nefrosklerózy a terminálne štádium ochorenia obličiek.

Tu použitý termín "vodný" vo vzťahu k danému rozpúšťadlu alebo zmesi rozpúšťadiel patrí rozpúšťadlu, ktoré obsahuje dostatočné množstvo vody, aby vznikol hydrát, t. j. s obsahom 0,3 až 0,6 % molárnych ekvivaletov vody.

Ako bolo spomenuté vyššie, zlúčenina podľa vynálezu ma výhodné terapeutické vlastnosti: podľa predkladaného vynálezu možno hydrát použiť ako účinnú terapeutickú látku.

Podrobnejšie, predkladaný vynález poskytuje hydrát na použitie pri liečbe a/alebo prevencii diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a určitých jeho komplikácií.

Hydrát možno podávať *per se* alebo výhodne ako farmaceutický prípravok obsahujúci ešte farmaceuticky prijateľný nosič. Úprava hydrátu do prípravku a jeho dávkovania sú všeobecne také, ako je opísané pre zlúčeninu (I) v Medzinárodnej patentovej prihláške, č. zverejnenia WO94/05659.

Podľa toho predkladaný vynález poskytuje aj farmaceutický prípravok obsahujúci hydrát a jeho farmaceuticky prijateľný nosič.

Hydrát sa normálne podáva v jednodávkovej forme.

Účinná látka sa môže podávať akýmkoľvek vhodným spôsobom podávania, ale zvyčajné formy predstavujú perorálne a parenterálne podávanie. Pre takéto použitie sa zlúčenina zvyčajne používa vo forme farmaceutického prípravku v spojení s farmaceuticky prijateľným nosičom, riedidlom a/alebo pomocnou látkou, avšak presná forma prípravku bude samozrejme závisieť od spôsobu podávania.

Prípravky sa vyrábajú zmiešavaním a sú vhodné na perorálne, parenterálne alebo povrchové podávanie a ako také môžu byť vo forme tabliet, kapsúl, perorálnych tekutých prípravkov, práškov, granúl, lozengov, pastiliek, rozpustných práškov, injekčných a infúzných roztokov alebo suspenzií, čapíkov a transdermálnych aplikácií.

Perorálne podáateľné prípravky sú výhodné, najmä tvarované perorálne prípravky, keďže sú vo všeobecnosti pohodlnejšie z hľadiska užívania.

Tablety a kapsule na perorálne podávanie sú zvyčajne v jednodávkovej forme a môžu obsahujú bežné pomocné látky, ako sú väzbové činidlá, plnivá, riedidlá, tabletovacie činidlá, lubrikanty, dezintegračné činidlá, farbivá, ochucovacie činidlá a zvlhčovadlá.

Tablety môžu byť obaľované spôsobmi v oblasti dobre známymi.

Medzi vhodné plnivá patrí celulóza, manitol, laktóza a iné podobné činidlá. Medzi vhodné dezintegračné činidlá patrí škrob, polyvinylpyrolidón, deriváty škrobu ako napr. sodná soľ glykolátu škrobu. Medzi vhodné lubrikanty patrí napr. stearan horečnatý. Medzi vhodné farmaceuticky prijateľné zvlhčovadlá patrí laurylsulfát sodný.

Tuhé perorálne prípravky možno vyrobiť bežnými spôsobmi miešania, plnenia, o tabletovania, a pod. Ak sa to vyžaduje, možno použiť opakované zmiešavacie spôsoby, aby sa účinná látka rozdelila v tých prípravkoch, kde je použité veľké množstvo plnív. Takéto spôsoby sú samozrejme bežné.

Tekuté perorálne prípravky, môžu byť napr. vo forme vodných alebo olejových suspenzií, roztokov, emulzií, sirupov alebo nálevov, alebo môžu byť v podobe suchého produktu, ktorý možno pred použitím rozpustiť vo vode alebo v inom vhodnom rozpúšťadle. Takéto tekuté prípravky môžu obsahovať bežné aditíva, ako suspendačné činidlá, napr. sorbitol, sirup, metylcelulóza, želatína, hydroxyetylcelulóza, karboxymetylcelulóza, gél stearanu hlinitého, hydrogenované jedlé tuky; emulgačné činidlá, napr. lecitín, sorbitan monooleát alebo akácia; bezvodé vehikulá (ktorými môžu byť jedlé oleje), napr. mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejovité estery, ako sú estery glycerínu, propylénglykol, alebo etylalkohol; konzervačné látky, napr. metyl alebo propyl-*p*-hydroxybenzoát alebo kyselina sorbová; a ak sa to požaduje bežné ochucovacie a farbiace činidlá.

Parenterálne tekuté prípravky v jednodávkovej forme, obsahujú účinnú látku a sterilné vehikulum. Zlúčenina môže byť v závislosti od vehikula a koncentrácie suspendovaná alebo rozpustená. Parenterálne prípravky sa bežne vyrábajú rozpustením účinnej látky vo vehikule a sterilizáciou filtráciou pred naplnením do vhodných liekoviek alebo ampúl a uzavretím viečkom.

Výhodne možno vo vehikule rozpustiť ďalšie látky, ako sú lokálne anestetiká, konzervačné látky a pufrovacie činidlá. Na zvýšenie stability možno prípravok po naplnení do liekovky zmraziť a vodu možno odstrániť vo vákuu.

Parenterálne suspenzie sa vyrábajú v podstate tým istým spôsobom, s výnimkou toho, že účinná látka sa suspenduje vo vehikule, namiesto rozpúšťania a sterilizáciou etylénoxidom, pred suspendovaním v sterilnom vehikule. Výhodne sa v

prípravku nachádza povrchovo aktívna látka alebo zvlhčovadlo, aby sa uľahčila rovnomerná distribúcia zlúčeniny.

Okrem toho takéto prípravky môžu obsahovať ďalšie účinné látky, ako sú antihypertenzívne agensy a diuretiká.

Je bežnou praxou, aby prípravky mali priložený príbalový leták s návodom na užívanie v medicínskej liečbe.

Tu použitý výraz „farmaceuticky prijateľný“ platí pre použitie zlúčenín, prípravkov alebo zložiek tak v humánnej ako aj veterinárnej medicíne: napr. výraz „farmaceuticky prijateľná soľ“ zahŕňa veterinárne prijateľnú soľ.

Predkladaný vynález ďalej poskytuje spôsob liečby a/alebo prevencie diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a určitých jeho komplikácií v humánnej alebo veterinárnej medicíne, pričom tento spôsob zahŕňa podávanie účinného netoxického množstva hydrátu človekovi alebo inému cicavcovi s indikáciou takejto liečby.

Prijateľne sa účinná látka môže podávať ako farmaceutický prípravok definovaný vyššie a toto tvorí zvláštny aspekt predkladaného vynálezu.

Pri liečbe a/alebo prevencii diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a určitých jeho komplikácií sa hydrát užíva v dávkach, ktoré boli uvedené vyššie.

Pre liečbu a/alebo prevenciu u iných nehumánnych cicavcov platia podobné dávkovacie schémy.

Ďalej vynález poskytuje použitie hydrátu na výrobu liečiva na liečbu a/alebo prevenciu diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a určitých jeho komplikácií.

U zlúčenín podľa vynálezu sa vo vyššie spomenutých dávkových rozmedziach nezistili žiadne toxické účinky.

Nasledovné príklady slúžia na ilustráciu vynálezu, v nijakom zmysle však nie sú limitujúce.

### Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obr. 1 je znázornené infračervené spektrum hydrátu.

Na obr. 2 je znázornené Ramanovo spektrum hydrátu.

Na obr. 3 je znázornené spektrum nukleárnej magnetickej rezonancie v tuhej fáze hydrátu.

Na obr. 4 je znázornená röntgenová difrakcia prášku (XRPD) hydrátu.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1

Výroba hydrátu 5-[4-[2-*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión maleínanu

5-[4-[2-*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión ako voľná báza (6,0 g) a soľ kyseliny maleínovej (2,1 g,) sa zohrievali v denaturovanom etanole (60 ml) na 60 °C s obsahom ďalšej vody (6,1 ml, t. j. celkový podiel vody približne 10 % objemových) a miešali sa pri tejto teplote 30 min, počas ktorých vznikol roztok. Roztok sa prefiltraval, opätovne sa zohrial na 55 °C a potom sa ochladil na 20 až 25 °C a miešal sa 18 hodín. Produkt sa prefiltraval a vysušil sa vo vákuu pri 50 °C, aby vznikla hlavná zlučenina (4,62 g, 58 %).

#### Charakteristické údaje

Pre hydrát z príkladu 2 sa získali nasledovné charakteristiky.

#### A) obsah vody

Obsah vody sa stanovil na 1,55 % hmotn. (0,41 molárnych ekvivalentov) použitím Karl Fischerovho prístroja.

#### B) Infračervené spektrum

Infračervené absorpčné spektrum anorganickej olejovitej disperzie novej formy sa získalo za použitia Nicolet 710 FT-IR spektrometra pri 2 cm<sup>-1</sup> rozlíšení.



Údaje sa zachytávali v  $1 \text{ cm}^{-1}$  intervaloch. Získané spektrum je uvedené na obr. 1. Vrcholové pozície: 3574, 3458, 3377, 3129, 2776, 1757, 1743, 1708, 1691, 1640, 1620, 1585, 1542, 1512, 1414, 1350, 1331, 1306, 1290, 1249, 1238, 1211, 1183, 1163, 1143, 1107, 1078, 1063, 1031, 1002, 974, 954, 927, 902, 865, 836, 830, 817, 809, 767, 735, 717, 663, 616, 585, 558, 520 a  $508 \text{ cm}^{-1}$ .

#### C) Ramanovo spektrum

Ramanovo spektrum hydrátu sa zaznamenalo zo vzorky v sklenenej skúmavke za použitia Perkin-Elmer 2000 R FT-Ramanovho spektrometra pri  $4 \text{ cm}^{-1}$  rozlíšení a je znázornené na obr. 2 ( $1800$  až  $200 \text{ cm}^{-1}$ ). Excitácia sa dosiahla použitím Nd:YAG lasera ( $1064 \text{ nm}$ ) s výkonom  $500 \text{ mW}$ . Dáta sa zaznamenávali v  $1 \text{ cm}^{-1}$  intervaloch. Vrcholové pozície sú nasledovné: 1758, 1743, 1703, 1610, 1586, 1544, 1468, 1435, 1394, 1330, 1316, 1289, 1265, 1238, 1026, 1185, 1148, 1095, 1032, 1003, 976, 923, 903, 843, 825, 780, 741, 722, 664, 637, 606, 526, 471, 403, 331 a  $293 \text{ cm}^{-1}$ .

#### D) NMR

$90,55 \text{ MHz } ^{13}\text{C}$ -CP-MAS NMR spektrum pre hydrát je znázornené nižšie na obr. 3. Chemické posuny sú uvedené v tabuľke I. Dáta sa zaznamenávali pri izbovej teplote a  $10 \text{ kHz}$  spinovej frekvencii, s minimálnym predchádzajúcim rozotrením vzorky za použitia Bruker AMX360WB spektrometra, s  $1,6 \text{ ms}$  skríženou polarizáciou časom opakovania  $15 \text{ s}$ . Chemické posuny sa vzťahovali na vlastnú rezonanciu tuhého adamantánu ( $38,4 \text{ ppm}$  vo vzťahu k tetrametylsilánu) a sú považované za presné v rozmedzí  $\pm 0,5 \text{ ppm}$ . Vrcholy neboli zaznamenané.

#### Tabuľka I

$^{13}\text{C}$  chemické posuny hydrátu

Chemický posun (ppm)

32,4	59,3	117,6	152,8	177,5
38,8	65,6	119,8	154,9	179,2
42,1	67,0	133,1	159,4	
42,9	68,4	135,2	160,2	
43,8	111,5	138,5	168,1	
53,0	113,8	139,9	171,3	
54,7	115,3	148,5	174,4	
57,2	116,4	149,0	175,0	

E) Röntgenová difrakcia prášku (XRPD)

XRPD známky hydrátu sú uvedené nižšie na obr. 4 a sumár XRPD uhlov a vypočítaná charakteristika parametrov kryštálovej mriežky hydrátu je uvedená v tab. II.

Na generovanie spektra bol použitý PW1710 röntgenový difraktometer (Cu röntgenový zdroj) s použitím nasledovných akvizičných podmienok:

Anóda elektrónky: Cu

Napätie generátora: 40kV

Prúd generátora: 30mA

Východzí uhol: 3,5 2 $\theta$

Konečný uhol: 35,0 2 $\theta$

Veľkosť kroku: 0,02

Doba kroku: 4,555 s

Tabuľka II

Röntgenové difrakčné uhly prášku a vypočítaná charakteristika parametrov kryštálovej mriežky hydrátu

Difrakčný uhol ( $2\theta$ )	Parameter kryštálovej mriežky (Angströmy)
7,5	11,74
9,8	9,04
15,2	5,81
17,2	5,15
17,9	4,95
19,3	4,60
20,4	4,35
20,7	4,29
22,3	3,98
24,8	3,59
25,6	3,47
26,6	3,35
27,1	3,29
28,1	3,17
29,3	3,05
30,2	2,96
31,6	2,83

#### Príklad 2

5-[4-[2-*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión maleínan, anhydrát (3,0g) sa miešal a zohrial na 55 až 60 °C v acetonitrile (30 ml) s obsahom vody (1 ml), kým sa celkom nerozpustil. Vzniknutý roztok sa miešal a ochladil na 20 až 25 °C a produkt sa prefiltraval, premyl acetonitriľom (5 ml) a vysušil sa vo vákuu pri 50 °C, aby vznikla hlavná zlúčenina (1,8 g, 60 %). Obsah vody v produkte predstavoval 1,77 % hmotn.

### Príklad 3

Zopakoval sa postup z príkladu 2 za použitia tetrahydrofuránu (15 ml) obsahujúceho vodu (0,5 ml) ako rozpúšťadlo. Výťažok 1,8 g (60 %), obsah vody 1,60 %.

### Príklad 4

Zopakoval sa postup z príkladu 2 za použitia metyletylketónu (30 ml) obsahujúceho vodu (1 ml) ako rozpúšťadlo. Výťažok 2,05 g (68 %), obsah vody 1,58 %.

### Príklad 5

Zopakoval sa postup z príkladu 2 za použitia 2,0 g maleínanu zohriateho na 65 °C v etylacetáte (150 ml) obsahujúcom vodu (1,5 ml) ako rozpúšťadla. Výťažok 1,34 g (67 %), obsah vody 1,61 %.

### Príklad 6

Zopakoval sa postup z príkladu 2 zohriatím na 65 až 70 °C v izopropanole (33 ml) obsahujúcom vodu (1 ml) ako rozpúšťadla. Výťažok 2,4 g (80 %), obsah vody 1,58 %.

### Príklad 7

Zopakoval sa postup z príkladu 2 za použitia zmesi vody (20 ml) a kyseliny octovej (1,0 g) ako rozpúšťadla. Výťažok 0,76 g (38 %), obsah vody 1,78 %.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Hydrát 5-[4-[2-*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]thiazolidín-2,4-dión maleínanu, ktorý

- (i) obsahuje vodu v rozmedzí od 0,3 do 0,6 % molárnych ekvivalentov a
- (ii) poskytuje infračervené spektrum s vrcholmi pri 1757, 1331, 1290, 1211 a 767  $\text{cm}^{-1}$  a/alebo
- (iii) poskytuje Ramanovo spektrum obsahujúce vrcholy pri 1758, 1610, 1394, 1316 a 1289  $\text{cm}^{-1}$  a/alebo
- (iv) poskytuje spektrum nukleárnej magnetickej rezonancie v tuhej fáze obsahujúce chemické posuny v podstate ako je uvedené v tab. 1; a/alebo
- (v) poskytuje röntgenovú difrakciu prášku (XRPD) v podstate, ako je uvedené na obr. 4.

2. Hydrát podľa nároku 1, kde obsah vody je v rozmedzí od 0,3 do 0,5 molárnych ekvivalentov.

3. Hydrát podľa nároku 1 alebo 2, ktorý poskytuje infračervené spektrum v podstate v súlade s obr. 1.

4. Hydrát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, ktorý poskytuje Ramanovo spektrum, ako je v podstate znázornené na obr. 2.

5. Hydrát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, ktorý poskytuje spektrum nukleárnej magnetickej rezonancie v tuhej fáze v podstate, ako je uvedené na obr. 3.

6. Hydrát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, ktorý poskytuje röntgenovú difrakciu prášku (XRPD) v podstate, ako je uvedené na obr. 4.

7. Hydrát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v izolovanej forme.

8. Hydrát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, v čistej forme.

9. Hydrát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v kryštalickej forme.

10. Zlúčenina vo forme rehydratovateľnej formy hydrátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9.

11. Spôsob výroby hydrátu podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že 5-[4-[2-N-metyl-N-(2-pyridyl)amino]etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión maleínan kryštalizuje z vodného roztoku etanolu.

12. Spôsob podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že vodný roztok etanolu obsahuje od 2 % objemových do 15 % objemových vody.

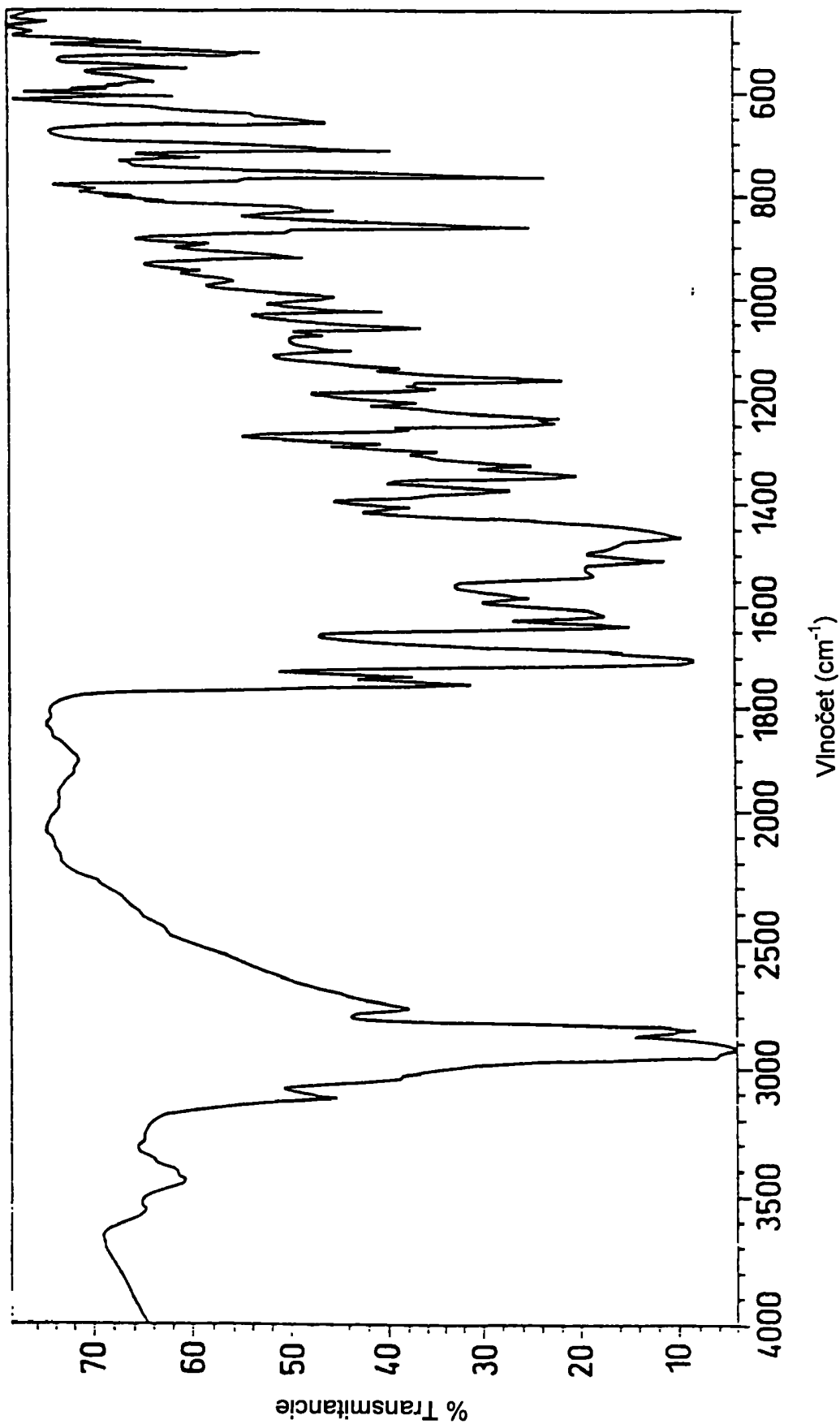
13. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje účinné, netoxické množstvo hydrátu podľa nároku 1 a jeho farmaceuticky prijateľný nosič.

14. Hydrát podľa nároku 1 na použitie ako účinná terapeutická látka.

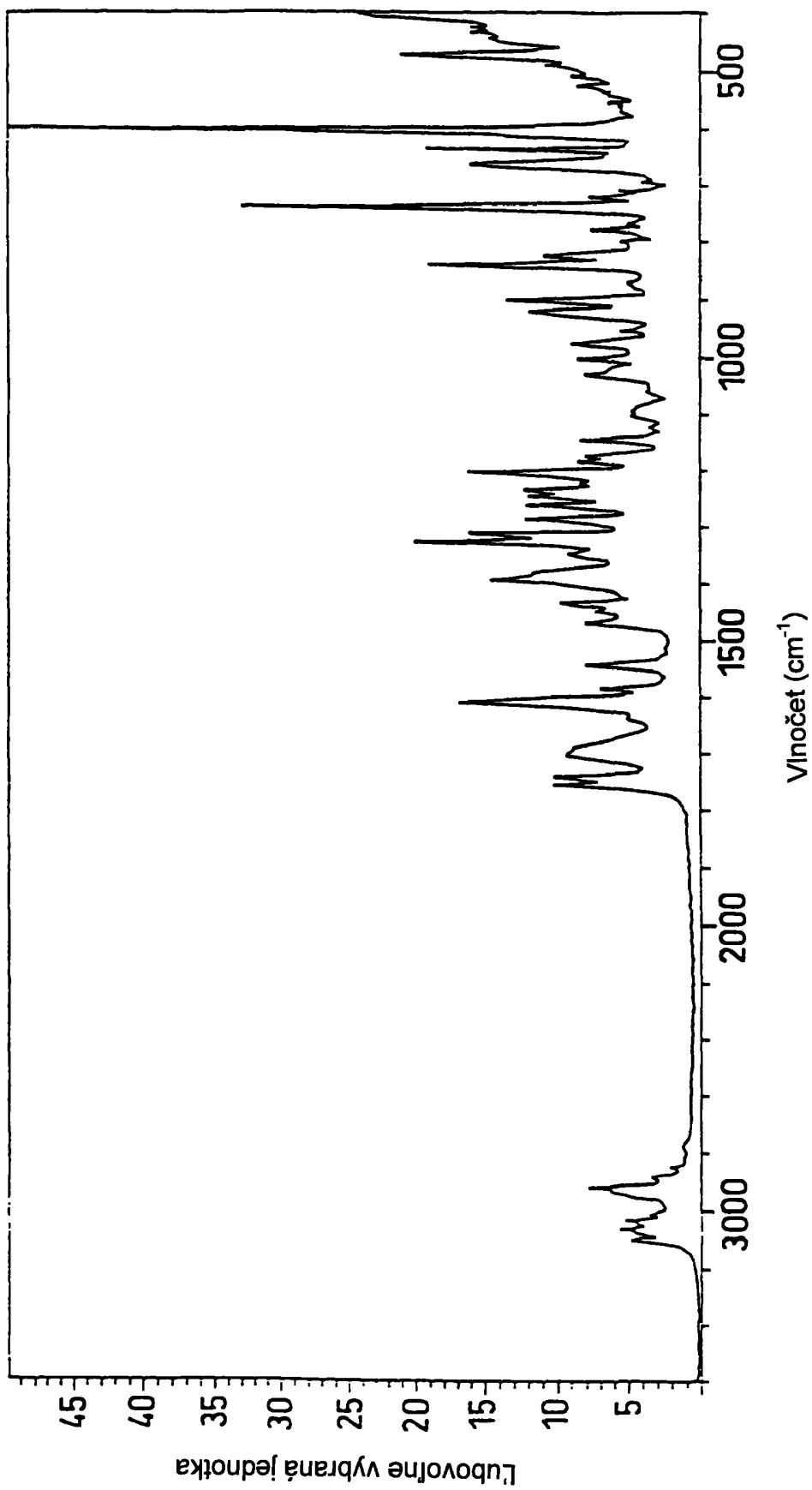
15. Hydrát podľa nároku 1 na použitie na liečenie a/alebo prevenciu diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a určitých jeho komplikácií.

16. Použitie hydrátu na výrobu liečiva na liečenie a/alebo prevenciu diabetes mellitus, stavov súvisiacich s diabetes mellitus a určitých jeho komplikácií.

17. Použitie hydrátu podľa nároku 16, kde liečivo je na použitie v humánnej alebo veterinárnej medicíne.

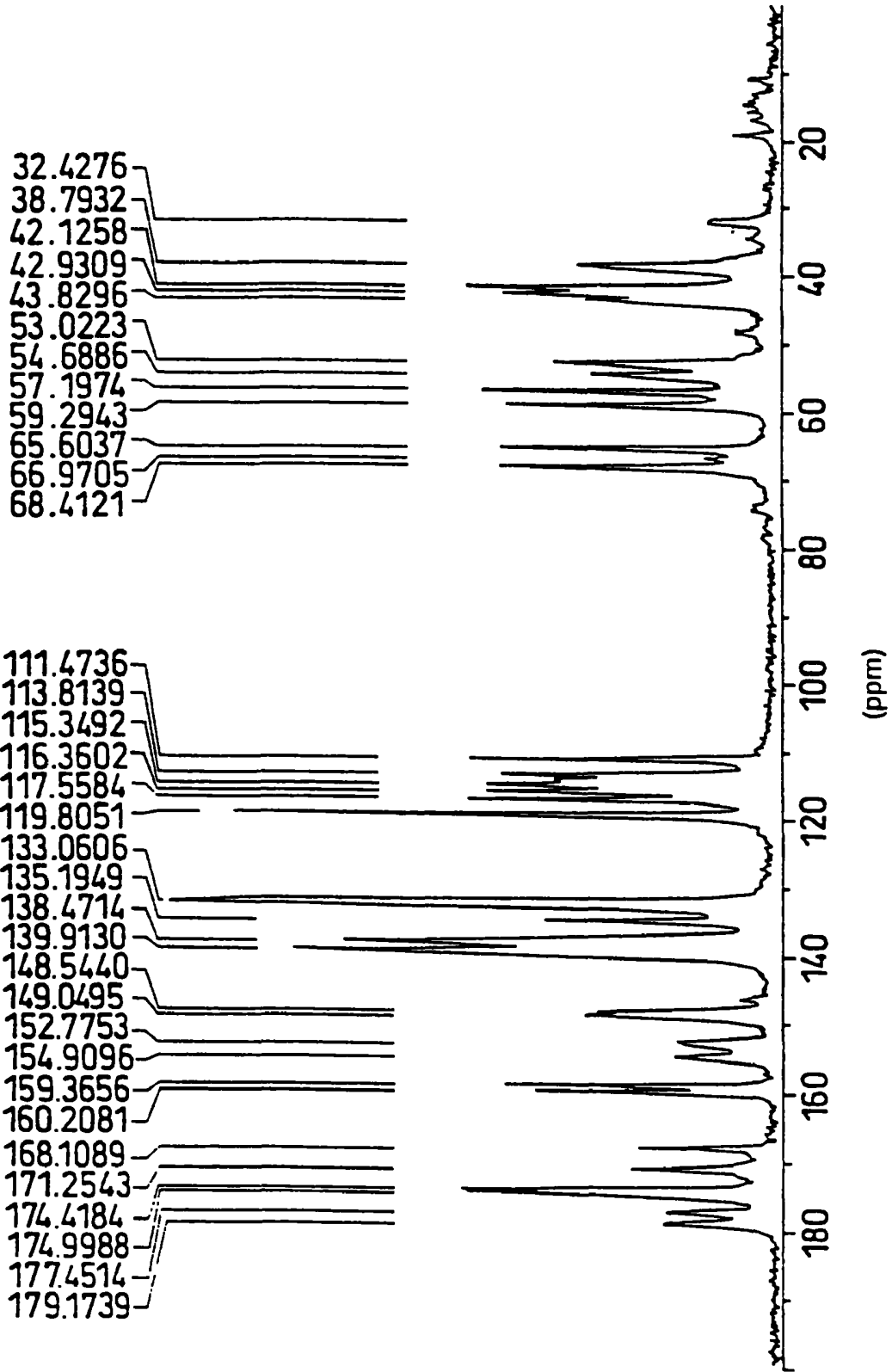


Obr. 1

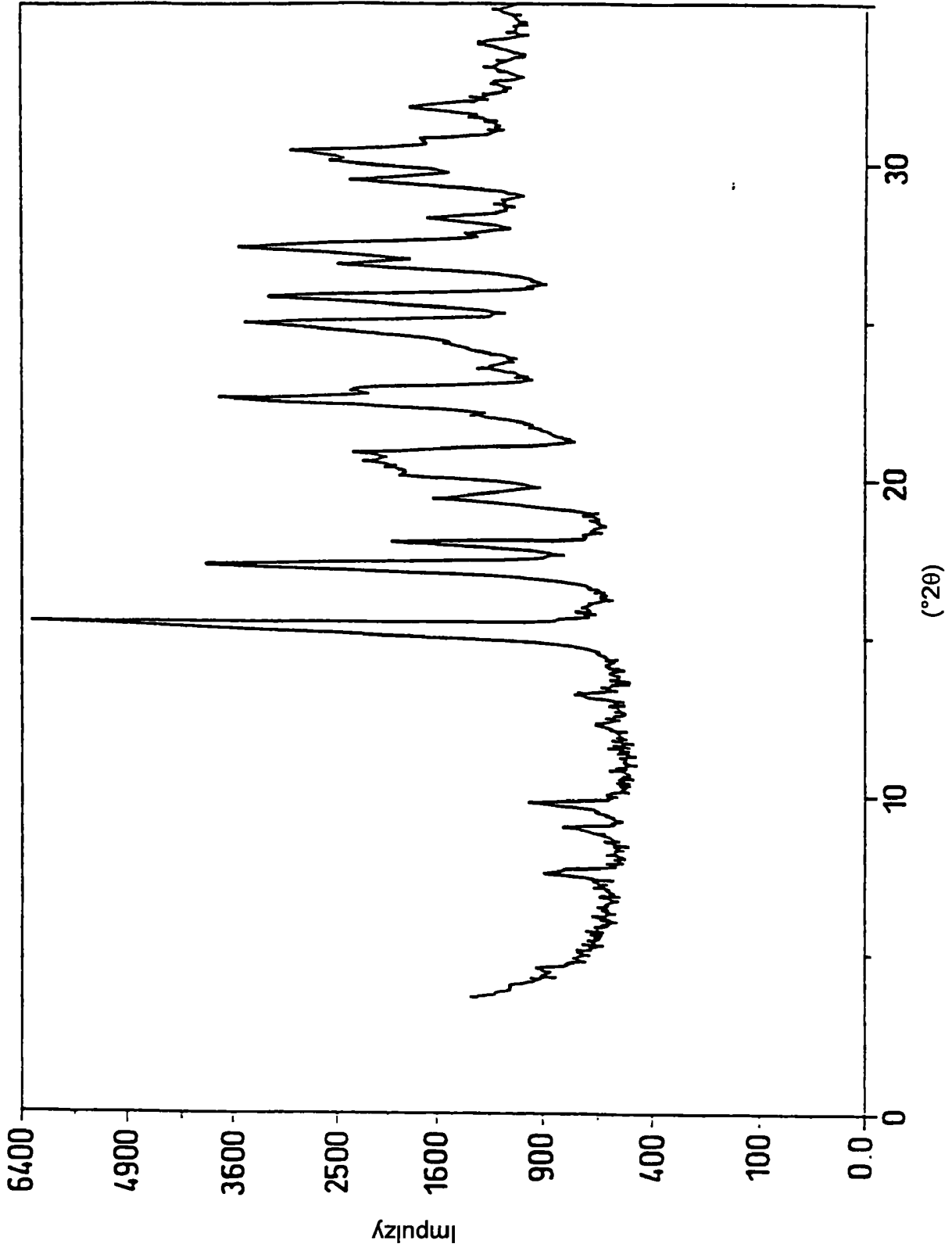


Obr. 2





Obr. 3



Obr. 4